1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandostatine 100 microgram/1 ml, oplossing voor injectie/infusie
Sandostatine 500 microgram/1 ml, oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ampul van 1 ml bevat 100 microgram octreotide (als octreotideacetaat).
Eén ampul van 1 ml bevat 500 microgram octreotide (als octreotideacetaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische controle en reductie van plasmaspiegels van groeihormoon (GH) en IGF-1 bij patiënten met acromegalie, die onvoldoende onder controle zijn op behandeling met chirurgie of radiotherapie.
Sandostatine is ook geïndiceerd voor patiënten met acromegalie die geen operatie kunnen of willen ondergaan, respectievelijk in de beginfase van een radiotherapeutische behandeling, totdat deze volledig effectief wordt.

Verlichting van symptomen die geassocieerd zijn met functionele gastro-enteropancreatische (GEP) endocriene tumoren, bijv. carcinoïde tumoren met kenmerken van het carcinoïdsyndroom (zie rubriek 5.1).

Sandostatine is geen anti-tumortherapie en is niet curatief bij deze patiënten.

Preventie van complicaties na pancreaschirurgie.

Acute behandeling van bloedende gastro-oesofagusvarices bij patiënten met cirrose om bloedingen te stoppen of herbloedingen te voorkomen.
Sandostatine moet in combinatie met een geëigende therapie, zoals endoscopische sclerotherapie, worden gebruikt.

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

- als secretie niet is genormaliseerd na chirurgie en/of radiotherapie;
- bij patiënten bij wie chirurgie niet geëigend is;
- bij bestraalde patiënten, totdat radiotherapie effectief is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Acromegalie
Initieel 0,05-0,1 mg per subcutane (s.c.) injectie elke 8 of 12 uur. Aanpassing van de dosering dient te worden gebaseerd op de maandelijkse beoordeling van GH- en IGF-1-spiegels (doel: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 binnen het normale bereik), klinische symptomen en van de verdraagbaarheid. Bij de meeste patiënten zal de optimale dagelijkse dosis 0,3 mg zijn. Een maximale dosis van 1,5 mg per dag mag niet worden overschreden. Bij patiënten op een stabiele dosis van Sandostatine dient men elke 6 maanden de GH en IGF-1 te bepalen.

Indien na 3 maanden behandeling met Sandostatine geen relevante reductie van GH-spiegels of verbetering van klinische symptomen is bereikt, dient de behandeling te worden gestopt.

Gastro-enteropancreatische endocriene tumoren
Initieel 0,05 mg eenmaal of tweemaal daags via subcutane (s.c.) injectie. Afhankelijk van de klinische respons, effect op de spiegels van de door de tumor geproduceerde hormonen (in geval van carcinoïden de urinaire excretie van 5-hydroxy-indolazijnzuur) en de verdraagbaarheid kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot 0,1 of 0,2 mg 3 maal daags. Onder uitzonderlijke omstandigheden kan een hogere dosis nodig zijn. Onderhoudsdoses dienen individueel te worden aangepast.

Wanneer bij carcinoïde tumoren binnen 1 week behandelen met de maximaal verdraagbare dosis geen gunstige respons optreedt, dient de behandeling te worden gestopt.

Complicaties na pancreaschirurgie
0,1 mg 3 maal daags via s.c. injectie gedurende 7 opeenvolgende dagen, te beginnen op de dag van de operatie ten minste 1 uur voor de laparotomie.

Bloedende gastro-oesofageale varices
25 microgram/uur gedurende 5 dagen als een continue intraveneuze (i.v.) infusie. Sandostatine kan verdund in fysiologische zoutoplossing worden gebruikt.

Bij patiënten met cirrose met bloedende gastro-oesofageale varices, werd Sandostatine goed verdragen bij continue i.v. doses van maximaal 50 microgram/uur gedurende 5 dagen (zie rubriek 4.9).

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen
Een dosering van 100 microgram driemaal daags via s.c. injectie is meestal effectief. De dosis kan worden aangepast op basis van de reactie van TSH en schildklierhormonen. Er dient ten minste 5 dagen te worden behandeld om de werkzaamheid te kunnen beoordelen.

Gebruik bij ouderen
Er is geen bewijs van verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten bij met Sandostatine behandelde oudere patiënten.

Gebruik bij kinderen
Ervaring met Sandostatine bij kinderen is beperkt.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis
Bij patiënten met levercirrose kan de halfwaardetijd van het geneesmiddel verlengd zijn, wat een aanpassing van de onderhoudsdosering noodzakelijk maak.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis
Een verminderde nierfunctie had, bij subcutane toediening, geen effect op de totale blootstelling (AUC) aan octreotide toegediend als s.c. injectie. Een aanpassing van de dosis van Sandostatine is daarom niet noodzakelijk.

Wijze van toediening

Sandostatine kan direct door middel van subcutane (s.c.) injectie of na verdunning door middel van intraveneuze (i.v.) infusie worden toegediend. Raadpleeg rubriek 6.6 voor verdere instructies voor gebruik en instructies voor verdunning van het geneesmiddel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Aangezien GH-producerende hypofysetumoren soms groter kunnen worden, waarbij ernstige complicaties kunnen optreden (bijv. gezichtsvelddefecten), is het essentieel dat alle patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd. Als tumoruitbreiding kan worden aangetoond, zijn alternatieve behandelingen aan te raden.

De therapeutische voordelen van een verlaging van groeihormoon- (GH-) spiegels en de normalisatie van de concentratie *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) bij vrouwelijke acromegaliepatiënten zouden mogelijk vruchtbaarheid kunnen herstellen. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, dienen indien nodig te worden geadviseerd om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met octreotide (zie rubriek 4.6).

De schildklierfunctie dient te worden gecontroleerd bij patiënten die langdurig worden behandeld met octreotide.

De leverfunctie dient te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met octreotide.

Cardiovasculair gerelateerde gebeurtenissen
Er zijn vaak gevallen van bradycardie gemeld. Dosisaanpassing van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen om de vocht- en elektrolytenbalans te reguleren kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Atrioventriculaire blokkades (waaronder volledig atrioventriculair blok) werden gemeld bij patiënten die hoge doses als continue infusie (100 microgram/uur) kregen en bij patiënten die octreotide intraveneus als bolus (50 microgram bolus gevolgd door 50 microgram/uur continue infusie) kregen. De maximale dosis van 50 microgram/uur mag daarom niet overschreden worden (zie rubriek 4.2). Bij patiënten die intraveneus hoge doses octreotide krijgen, moeten gepaste hartcontroles uitgevoerd worden.

Galblaas en gerelateerde gebeurtenissen
Cholelithiase komt heel vaak voor tijdens een behandeling met Sandostatine en houdt mogelijk verband met cholecystitis en verwijding van het galkanaal (zie rubriek 4.8). Bijkomend werden ook gevallen van cholangitis gemeld als een complicatie van cholelithiase bij patiënten die Sandostatine namen in de post-marketingsetting. Ultrasoon onderzoek van de galblaas voor de start van de behandeling en vervolgens ongeveer elke 6 tot 12 maanden tijdens de behandeling met Sandostatine wordt daarom aanbevolen.

Endocriene GEP-tumoren
Tijdens de behandeling van endocriene GEP-tumoren kunnen er zeldzame gevallen optreden van plotseling verlies van controle van de symptomen door Sandostatine, met het snel terugkeren van ernstige symptomen. Als de behandeling wordt gestopt, kunnen de symptomen verergeren of terugkeren.

Glucosemetabolisme
Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en insuline, kan Sandostatine de glucoseregulatie beïnvloeden. Postprandiale glucosetolerantie kan worden aangetast en in sommige gevallen kan een toestand van aanhoudende hyperglykemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening. Hypoglykemie is ook gemeld.

Bij patiënten met insulinomen kan octreotide, vanwege de grotere relatieve potentie in het remmen van de secretie van GH en glucagon ten opzichte van insuline en vanwege de kortere duur van de remmende werking van insuline, de graad en de duur van de hypoglykemie vergroten. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de start van de behandeling met Sandostatine en bij elke wijziging in dosering. Sterke schommelingen in bloedglucoseconcentratie kunnen eventueel worden verminderd door kleinere, meer frequent toegediende doses.

De insulinebehoefte bij patiënten die behandeld worden voor type-I-diabetes mellitus kan verminderd zijn door toediening van Sandostatine. Bij niet-diabetici en type-II-diabetici met gedeeltelijk intacte insuline reserves, kan Sandostatine-toediening leiden tot een toename in postprandiale glykemie. Het wordt daarom aanbevolen om de glucosetolerantie en de bloedglucoseverlagende behandeling te controleren.

Oesofagusvarices
Omdat volgend op bloedingen uit oesofagusvarices er een verhoogd risico op de ontwikkeling van insulineafhankelijke diabetes bestaat of op veranderingen in de insulinebehoefte bij patiënten met al bestaande diabetes, is een passende controle van de bloedsuikerspiegel verplicht.

Toedieningsplaatsstoornissen
In een 52 weken durende toxiciteitstudie bij ratten, vooral bij mannetjes, werden sarcomen op de s.c. injectieplaats alleen vastgesteld bij de hoogste dosis (ongeveer 8 maal de maximale humane dosis gebaseerd op het lichaamsoppervlak). Op de s.c. injectieplaats traden er geen hyperplastische of neoplastische laesies op in een 52 weken durende toxiciteitstudie bij honden.
Er zijn geen meldingen van tumorvorming op de injectieplaats bij patiënten die tot 15 jaar lang behandeld zijn met Sandostatine. Alle huidige beschikbare informatie duidt erop dat de bevindingen bij ratten soortspecifiek zijn en niet van betekenis zijn voor het gebruik van het geneesmiddel bij de mens (zie rubriek 5.3).

Voeding
Bij sommige patiënten kan octreotide de absorptie van voedingsvetten veranderen.

Verlaagde vitamine B_{12}-spiegels en abnormale Schillingtests zijn waargenomen bij sommige patiënten die worden behandeld met octreotide. Controle van vitamine B_{12}-spiegels wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Sandostatine bij patiënten met een voorgeschiedenis van een vitamine B_{12}-tekort.

Alvleesklierfunctie
Bij sommige patiënten die octreotide kregen toegediend voor gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren is pancreatische exocriene insufficiëntie (PEI) waargenomen. Mogelijke symptomen van PEI zijn steatorroe (vetdiarree), dunne ontlasting, opgezette buik en gewichtsverlies. Bij symptomatische patiënten moeten screening en passende behandeling van PEI overeenkomstig klinische richtlijnen worden overwogen.

Natriumgehalte
Sandostatine bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dosisaanpassing van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen om de vocht- en elektrolytenbalans te reguleren kan noodzakelijk zijn wanneer Sandostatine gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen van insuline en antidiabetica kunnen nodig zijn wanneer Sandostatine gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Sandostatine kan de intestinale absorptie van ciclosporine verlagen en die van cimetidine vertragen.

Gelijktijdige toediening van octreotide en bromocriptine verhoogt de biologische beschikbaarheid van bromocriptine.

Beperkte gepubliceerde gegevens duiden erop dat somatostatine-analogen mogelijk de metabole klaring verlagen van verbindingen waarvan bekend is dat deze worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen, wat mogelijk wordt veroorzaakt door de onderdrukking van groeihormoon. Omdat niet kan worden uitgesloten dat octreotide dit effect zou kunnen hebben, dienen andere geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A4 en die een lage therapeutische index hebben (bijv. kinidine, terfenadine), met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Gelijktijdig gebruik met radioactieve somatostatine-analogen

Somatostatine en somatostatine-analogen zoals octreotide binden competitief aan somatostatinereceptoren en kunnen interfereren met de werkzaamheid van radioactieve somatostatine-analogen.
De toediening van Sandostatine moet worden vermeden gedurende ten minste 24 uur voor de toediening van lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide), een radiofarmaceuticum dat bindt aan somatostatinereceptoren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van octreotide bij zwangere vrouwen en in ongeveer een derde van de gevallen zijn de zwangerschapsuitkomsten niet bekend. De meerderheid van de meldingen werd ontvangen na postmarketing gebruik van octreotide en meer dan 50% van het aantal blootgestelde zwangerschappen werden gemeld bij patiënten met acromegalie. De meeste vrouwen werden blootgesteld aan octreotide tijdens het eerste trimester van de zwangerschap bij doses variërend van 100-1200 microgram/dag Sandostatine s.c. of 10-40 mg/maand Sandostatine LAR. Aangeboren afwijkingen zijn gemeld in ongeveer 4% van de gevallen van zwangerschap waarvan de uitkomst bekend is. Voor deze gevallen vermoed men geen causaal verband met octreotide.
De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Sandostatine te vermijden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding
Het is niet bekend of octreotide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben excretie van octreotide in de moedermelk aangetoond.
Patiënten mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Sandostatine.

Vruchtbaarheid
Het is niet bekend of octreotide een effect heeft op de vruchtbaarheid bij mensen. Bij mannelijke nakomelingen, van moederdieren die behandeld werden gedurende de dracht en de lactatie, werd late indaling van de testes waargenomen. Octreotide verstoorde de vruchtbaarheid echter niet bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij doses tot 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Sandostatine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dient te worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het rijden of bedienen van machines als ze duizeligheid, asthenie/vermoeidheid of hoofdpijn ervaren tijdens de behandeling met Sandostatine.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met octreotide omvatten gastro-intestinale aandoeningen, aandoeningen van het zenuwstelsel, lever- en galaandoeningen en voedings- en stofwisselingsstoornissen.

De meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken met toediening van octreotide waren diarree, buikpijn, misselijkheid, flatulentie, hoofdpijn, cholelithiase, hyperglykemie en constipatie. Andere vaak gemelde bijwerkingen waren duizeligheid, gelokaliseerde pijn, galgruis, schildklierafwijkingen (bijv. verlaagd schildklierstimulerend hormoon [TSH], verlaagd totaal T4 en verlaagd vrij T4), dunne ontlasting, verminderde glucosetolerantie, braken, asthenie en hypoglykemie.

Tabel met een overzicht van de bijwerkingen
De volgende bijwerkingen, weergegeven in Tabel 1, zijn verzameld uit klinische onderzoeken met octreotide:
Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, met gebruikmaking van de volgende afspraak: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000) zeer zelden (<1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek

Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, buikpijn, misselijkheid, constipatie, flatulentie
Vaak:	Dyspepsie, braken, zwelling van de buik, steatorroe, dunne ontlasting, verkleuring van de ontlasting
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn
Vaak:	Duizeligheid
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyreoïdie, schildklieraandoening (bijv. verlaagd TSH, verlaagd totaal T4 en verlaagd vrij T4)
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak:	Cholelithiase
Vaak:	Cholecystitis, galgruis, hyperbilirubinemie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hyperglykemie
Vaak:	Hypoglykemie, gestoorde glucosetolerantie, anorexie
Soms:	Dehydratie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatsreacties
Vaak:	Asthenie
Onderzoeken	
Vaak:	Transaminasespiegels verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Pruritus, rash, alopecia
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspneu
Hartaandoeningen	
Vaak:	Bradycardie
Soms:	Tachycardie

Postmarketing
Spontaan gemelde bijwerkingen, weergegeven in Tabel 2, zijn gemeld op vrijwillige basis en het is niet altijd mogelijk om betrouwbaar een frequentie of een causaal verband met de blootstelling aan het geneesmiddel vast te stellen.

Tabel 2 Bijwerkingen afgeleid van spontane meldingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen Anafylaxie, allergie/overgevoeligheidsreacties
Huid- en onderhuidaandoeningen Urticaria
Lever- en galaandoeningen Acute pancreatitis, acute hepatitis zonder cholestase, cholestatische hepatitis, cholestase, icterus, cholestatische icterus
Hartaandoeningen Aritmieën
Onderzoeken Verhoogde alkalische fosfatasespiegels, verhoogde gammaglutamyl-transferasespiegels

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Galblaas en gerelateerde reacties
Het is bewezen dat somatostatine-analogen de contractiliteit van de galblaas doen afnemen en de hoeveelheid gal die wordt afgescheiden verminderen, wat kan leiden tot afwijkingen aan de galblaas en tot bezinksel. De incidentie van de ontwikkeling van galstenen wordt geschat op 15 tot 30% bij behandeling met Sandostatine. De incidentie in de gehele populatie (van 40 tot 60 jaar oud) is 5 tot 20%. Als galstenen zich voordoen bij patiënten die met Sandostatine worden behandeld, zijn ze meestal asymptomatisch. Symptomatische galstenen moeten worden behandeld, hetzij door een oplossende therapie met galzuren of door een chirurgische ingreep.

Maagdarmstelselaandoeningen
In zeldzame gevallen kunnen gastro-intestinale bijwerkingen lijken op acute intestinale obstructie, met progressieve opgezette buik, ernstige epigastrische pijn, abdominale gevoeligheid en buikspasmen.

Het is bekend dat de frequentie van gastro-intestinale bijwerkingen met de tijd afneemt bij voortzetting van de behandeling.

Het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen kan worden verminderd door het vermijden van maaltijden rond het tijdstip van Sandostatine s.c. toediening, bijvoorbeeld door het injecteren tussen de maaltijden of vlak voor het naar bed gaan.

Overgevoeligheid en anafylactische reacties
Overgevoeligheid en allergische reacties zijn gemeld tijdens de post-marketingfase. Als deze zich voordoen, hebben ze met name impact op de huid; zelden op de mond of de luchtwegen. Er zijn ook geïsoleerde gevallen van anafylactische shock gemeld.

Injectieplaatsreacties
Pijn of een gevoel van steken, tintelen of branden op de plaats van s.c. injectie, met roodheid en zwelling, duurt zelden langer dan 15 minuten. Lokaal ongemak kan worden verminderd door de oplossing op kamertemperatuur te laten komen vóór de injectie, of door injectie van een kleiner volume met een meer geconcentreerde oplossing.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen
Hoewel de gemeten fecale excretie van vet kan toenemen, is er tot nu toe geen bewijs dat langdurige behandeling met octreotide heeft geleid tot voedingstekorten als gevolg van malabsorptie.

Pancreasenzymen
In zeer zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld binnen de eerste uren of dagen na behandeling met Sandostatine s.c., die verdween na stopzetting van het geneesmiddel. Daarnaast is cholelithiasegeïnduceerde pancreatitis gemeld bij patiënten die langdurig met Sandostatine s.c. worden behandeld.

Hartaandoeningen
Bradycardie is een vaak voorkomende bijwerking van somatostatine-analogen. In zowel acromegalie- als carcinoïdsyndroompatiënten werden veranderingen in het ECG waargenomen, zoals verlenging van het QT-interval, asverschuivingen, vroegtijdige repolarisatie, lage spanning, R/S-transitie, voortijdige progressie van de R-golf- en niet-specifieke ST-T-golfveranderingen. De relatie van deze gebeurtenissen met octreotide acetaat is niet vastgesteld, omdat veel van deze patiënten onderliggende hartaandoeningen hebben (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie
Trombocytopenie is gemeld tijdens de post-marketingfase, met name tijdens de behandeling met Sandostatine (i.v.) bij patiënten met levercirrose. Dit is omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Een beperkt aantal accidentele overdoseringen van Sandostatine bij volwassenen en kinderen zijn gemeld. Bij volwassenen varieerden de doses van 2400-6000 microgram/dag via continue infusie (100-250 microgram/uur) of subcutaan (1000 microgram driemaal daags) toegediend. De gemelde bijwerkingen waren aritmie, hypotensie, hartstilstand, cerebrale hypoxie, pancreatitis, hepatische steatose, diarree, zwakte, lusteloosheid, gewichtsverlies, hepatomegalie en lactaatacidose. Atrioventriculaire blokkades (waaronder volledig atrioventriculair blok) werden gemeld bij patiënten die 100 microgram/uur als continue infusie kregen en/of die octreotide intraveneus als bolus (50 microgram bolus gevolgd door 50 microgram/uur continue infusie) kregen.

Bij kinderen varieerden de doses van 50-3000 microgram/dag via continue infusie (2,1-500 microgram/uur) of subcutaan (50-100 microgram) toegediend. De enige gemelde bijwerking was een milde hyperglykemie.

Er zijn geen onverwachte bijwerkingen gemeld bij kankerpatiënten die Sandostatine-doses van 3000-30 000 microgram/dag in verdeelde doses subcutaan kregen toegediend.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Somatostatine en analogen, ATC-code: H01C B02.

Octreotide is een synthetisch octapeptidederivaat van het natuurlijk voorkomende somatostatine met gelijke farmacologische effecten, maar met een aanzienlijk verlengde werkingsduur. Het remt pathologisch verhoogde secretie van groeihormoon (GH) en van peptiden en serotonine geproduceerd in het endocriene GEP-systeem.

Bij dieren is octreotide een krachtigere remmer van GH, glucagon en insuline afgifte dan somatostatine, met een grotere selectiviteit voor GH en glucagon onderdrukking.

Bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat Sandostatine zorgt voor remming van:

- de afgifte van GH gestimuleerd door arginine, lichaamsbeweging en insuline geïnduceerde hypoglykemie,
- postprandiale afgifte van insuline, glucagon, gastrine, andere peptiden van het endocriene GEP-systeem en arginine gestimuleerde afgifte van insuline en glucagon,
- door thyrotropine-releasing hormone (TRH) gestimuleerde afgifte van schildklierstimulerend hormoon (TSH).

In tegenstelling tot somatostatine, heeft octreotide een groter voorkeur om GH-secretie te remmen dan om insuline te remmen en de toediening ervan wordt niet gevolgd door rebound hypersecretie van hormonen (bijv. GH bij patiënten met acromegalie).

Bij patiënten met acromegalie verlaagt Sandostatine plasmaspiegels van GH en IGF-1. Een GH-reductie van 50% of meer treedt op in maximaal 90% van de patiënten en een reductie van serum-GH tot <5 ng/ml wordt in ongeveer de helft van de gevallen bereikt. Bij de meeste patiënten vermindert Sandostatine de klinische symptomen van de ziekte aanzienlijk, zoals hoofdpijn, zwelling van huid en weke delen, hyperhidrosis, artralgie en paresthesie. Bij patiënten met een groot hypofyseadenoom kan behandeling met Sandostatine leiden tot enige afname van de tumorgrootte.

Bij patiënten met functionele tumoren van het endocriene GEP-systeem, wijzigt Sandostatine, vanwege zijn gevarieerde endocriene effecten, een aantal klinische kenmerken. Klinische verbetering en symptomatisch voordeel treden op bij patiënten die nog symptomen hebben die verband houden met hun tumoren ondanks eerdere therapieën, die kunnen bestaan uit een operatie, embolisatie van de leverslagader en diverse

chemokuren bijv. streptozocine en 5-fluoro-uracil.

De effecten van Sandostatine bij de verschillende typen tumoren zijn als volgt:

Carcinoïden
De toediening van octreotide kan leiden tot verbetering van de symptomen, in het bijzonder van opvliegers en diarree. In veel gevallen gaat dit samen met een daling van de serotoninespiegels in het plasma en vermindering van de excretie van 5-hydroxy-indolazijnzuur in de urine.

Vipomen
Het biochemische kenmerk van deze tumoren is een overproductie van *vasoactive intestinal peptide* (VIP). In de meeste gevallen resulteert toediening van Sandostatine in een verlichting van de ernstige secretoire diarree die kenmerkend is voor deze aandoening, met als gevolg een verbetering van de kwaliteit van leven. Dit gaat gepaard met een verbetering van de geassocieerde elektrolytstoornissen, bijv. hypokaliëmie, zodat suppletie van enteraal en parenteraal vocht en elektrolyten kan worden gestopt. Bij enkele patiënten wijst computertomografisch onderzoek op vertraging of stilstand van de progressie van de tumor, of zelfs op verkleining daarvan, in het bijzonder bij levermetastasen. De klinische verbetering gaat meestal gepaard met een verlaging van de VIP-plasmaspiegels, die kunnen afnemen tot binnen het normale referentiebereik.

Glucagonomen
Toediening van Sandostatine leidt in de meeste gevallen tot een aanzienlijke verbetering van het necrolytisch migrerend erytheem, dat kenmerkend is voor deze aandoening. Het effect van Sandostatine op de toestand van lichte vormen van diabetes mellitus die frequent voorkomen is niet opmerkelijk en leidt in het algemeen niet tot een vermindering van de insulinebehoefte of orale bloedsuikerverlagende middelen. Sandostatine leidt tot vermindering van diarree bij patiënten die daar last van hebben en zodoende tot gewichtstoename. Hoewel toediening van Sandostatine vaak resulteert in een onmiddellijke verlaging van de glucagonplasmaspiegels, blijft deze verlaging meestal niet gehandhaafd bij een langdurige behandeling, ondanks de aanhoudende verbetering van de symptomen.

Gastrinomen / Zollinger-Ellison-syndroom.
Behandeling met protonpompremmers of H2-receptorblokkerende middelen houdt normaal gesproken de hypersecretie van maagzuur onder controle. Het is echter mogelijk dat een ander belangrijk symptoom, diarree, niet adequaat wordt verlicht door protonpompremmers of H2-receptorblokkerende middelen. Sandostatine kan helpen bij het verder verminderen van hypersecretie van maagzuur en het verbeteren van symptomen, waaronder diarree, omdat het bij sommige patiënten zorgt voor onderdrukking van verhoogde gastrinespiegels.

Insulinomen
Toediening van Sandostatine leidt tot een afname van circulerend immunoreactief insuline, welke echter van korte duur kan zijn (ongeveer 2 uur). Bij patiënten met operabele tumoren kan Sandostatine helpen om preoperatief de normoglykemie te herstellen en te handhaven. Bij patiënten met inoperabele benigne of maligne tumoren kan de bloedsuikercontrole worden verbeterd zelfs zonder gelijktijdige aanhoudende afname van de hoeveelheid insuline in de circulatie.

Complicaties na pancreaschirurgie
Voor patiënten die pancreaschirurgie moeten ondergaan, vermindert peri- en postoperatieve toediening van Sandostatine de incidentie van typische postoperatieve complicaties (bijv. pancreasfistel, abces en de daaropvolgende sepsis, postoperatieve acute pancreatitis).

Bloedende gastro-oesofageale varices
Bij patiënten met bloedende gastro-oesofageale varices vanwege onderliggende cirrose wordt Sandostatine-toediening in combinatie met specifieke behandelingen (bijv. sclerotherapie) geassocieerd met het beter onder controle houden van bloedingen en vroegtijdige herbloedingen, verminderde transfusiebehoefte en verbeterde 5-daagse overleving. Het exacte werkingsmechanisme van Sandostatine is niet volledig opgehelderd. Er wordt voorondersteld dat Sandostatine de splanchnische bloedstroom vermindert door remming van vasoactieve hormonen (bijv. VIP, glucagon).

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen
De effecten van behandeling met Sandostatine werden prospectief waargenomen bij 21 patiënten en samengevoegd met een reeks van 37 gepubliceerde gevallen. Bij 42 patiënten met evalueerbare biochemische gegevens, had 81% van de patiënten (n=34) bevredigende resultaten (ten minste 50% afname van TSH en een aanzienlijke afname van schildklierhormonen), terwijl 67% (n=28) normalisatie van TSH en schildklierhormonen had. Bij deze patiënten hield de respons aan gedurende de gehele duur van de behandeling (tot 61 maanden, gemiddelde, 15,7 maanden).

Ten aanzien van de klinische symptomen, werd een duidelijke verbetering gemeld in 19 van de 32 patiënten met klinische hyperthyreoïdie. Tumorvolume-afname van meer dan 20% werd waargenomen in 11 gevallen (41%) en een afname van meer dan 50% in 4 gevallen (15%). De vroegtijdigste afname werd gemeld na 14 dagen behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na s.c. injectie wordt Sandostatine snel en volledig geabsorbeerd. Piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen 30 minuten.

Distributie
Het distributievolume is 0,27 l/kg en de totale lichaamsklaring 160 ml/min. Plasma-eiwitbinding bedraagt 65%. De hoeveelheid aan bloedcellen gebonden Sandostatine is verwaarloosbaar.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd na s.c. toediening is 100 minuten. Na i.v. injectie, is de eliminatie bifasisch, met halfwaardetijden van 10 en 90 minuten. Het grootste deel van het peptide wordt geëlimineerd via de feces, terwijl ongeveer 32% onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

Speciale patiëntenpopulatie
Verminderde nierfunctie had geen invloed op de totale blootstelling (AUC) aan octreotide toegediend via s.c. injectie.

De eliminatiecapaciteit kan bij patiënten met levercirrose verminderd zijn, maar niet bij patiënten met leververvetting.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dieronderzoek naar acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit bleken geen specifieke veiligheidsproblemen bij mensen.

Voortplantingsstudies bij dieren leverden geen bewijs voor teratogene, embryonale/foetale of andere reproductie-effecten als gevolg van octreotide bij ouderlijke doses tot 1 mg/kg/dag. Bij de nakomelingen van ratten werd enige vertraging van de fysiologische groei vastgesteld, die van voorbijgaande aard was en toegerekend kan worden aan GH-remming veroorzaakt door overmatige farmacodynamische activiteit (zie rubriek 4.6).

Er zijn geen specifieke studies uitgevoerd bij jonge ratten. In de pre- en postnatale ontwikkelingsstudies werd verminderde groei en rijping waargenomen in de F1-nakomelingen van vrouwelijke ouderdieren die octreotide kregen gedurende de gehele zwangerschap en de lactatieperiode. Late indaling van de testes is waargenomen bij mannelijke F1-nakomelingen, maar de vruchtbaarheid van de mannelijke F1-nakomelingen waarbij dit werd waargenomen bleef normaal. De hierboven vermelde waarnemingen waren dus van voorbijgaande aard en worden beschouwd als het gevolg van de GH-remming.

Carcinogeniteit/chronische toxiciteit
Bij ratten die octreotideacetaat in dagelijkse doses tot 1,25 mg/kg lichaamsgewicht kregen, werden op de s.c. toedieningsplaats bij voornamelijk een aantal mannelijke dieren fibrosarcomen waargenomen, na 52, 104 en 113/116 weken. Lokale tumoren kwamen ook voor bij de controleratten, maar de ontwikkeling van deze tumoren werd toegeschreven aan ongeordende fibroplasie door aanhoudende irriterende effecten op de toedieningsplaats, versterkt door het zure melkzuur/mannitol-vehikel. Deze niet-specifieke weefselreactie bleek met name voor te komen bij ratten. Neoplastische laesies werden niet waargenomen bij muizen die dagelijks s.c. octreotide-injecties van doses tot 2 mg/kg kregen gedurende 98 weken, of bij honden behandeld met dagelijkse s.c. doses van het geneesmiddel gedurende 52 weken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur
Mannitol (E421)
Natriumhydrogenocarbonaat
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.
Octreotide acetaat is niet stabiel in oplossingen van totale parenterale voeding (TPN).

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Het geneesmiddel dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.
Een verdunde oplossing dient onmiddellijk na de bereiding te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De ampullen kunnen tot twee weken beneden 30°C worden bewaard.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening en na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze OPC-ampul van type I glas met 2 kleurcode-ringen met een kleurloze heldere oplossing.
Sandostatine 100 microgram/1 ml: een blauwe en een groene
Sandostatine 500 microgram/1 ml: een blauwe en een roze
Verpakkingen van 10 (500 microgram/1 ml) en 20 (100 microgram/1 ml) ampullen zijn verpakt in een kartonnen houder met daaromheen een buitendoos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik
De ampullen (100 en 500 microgram/1 ml) zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik; ze dienen pas vlak voor de toediening te worden geopend en resterende niet gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Subcutane toediening
De arts of verpleegkundige dient nauwkeurige instructies te geven aan patiënten die het geneesmiddel zelf door middel van subcutane injectie zullen toedienen.
Het is aan te raden om ervoor te zorgen dat de oplossing voorafgaand aan injectie op kamertemperatuur is zodat lokale onaangename sensaties worden vermeden. Er dienen geen meerdere injecties met korte tussenpozen op dezelfde plek te worden gegeven.

Intraveneuze infusie
Parenterale geneesmiddelen dienen voorafgaand aan toediening visueel te worden geïnspecteerd op verkleuring en vaste deeltjes. Voor intraveneuze infusie dient het product voorafgaand aan toediening te worden verdund. Sandostatine (octreotideacetaat) is 24 uur fysisch en chemisch stabiel in een steriele fysiologische zoutoplossing of een steriele 5% oplossing van dextrose (glucose) in water. Het is echter aan te raden om in plaats van dextrose een fysiologische zoutoplossing te gebruiken omdat Sandostatine van invloed kan zijn op de glucosehomeostase. De verdunde oplossingen zijn beneden 25°C minstens 24 uur fysisch en chemisch stabiel. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing onmiddellijk te worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en bewaarcondities na verdunning en voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

De oplossing van een ampul met 500 microgram dient normaliter te worden verdund met 60 ml fysiologisch zout en de resulterende oplossing dient door middel van een infusiepomp te worden toegediend. Dit dient zo vaak als nodig is te worden herhaald totdat de voorgeschreven duur van de behandeling is bereikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma NV
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandostatine 100 microgram/1 ml: BE141382
Sandostatine 500 microgram/1 ml: BE156362

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 april 1998 (Sandostatine 100 microgram/1 ml, oplossing voor injectie/infusie); 16 december 1991 (Sandostatine 500 microgram/1 ml, oplossing voor injectie/infusie)
Datum van laatste hernieuwing: 17 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 07/2026