

**Sandostatine® 0,05 mg/ml**  
**Sandostatine® 0,1 mg/ml**  
**Sandostatine® 0,5 mg/ml**  
**Sandostatine® 0,2 mg/ml (1 mg/5 ml)**  
**oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.)**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**2007-PSB/GLC-0091-s**

Release date: 20-07-2009

Status: Final

Number of pages: 1 + 11

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sandostatine® 0,05 mg/ml, oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.)

Sandostatine® 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.)

Sandostatine® 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.)

Sandostatine® 0,2 mg/ml (1 mg/5 ml), oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.)

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ampul van 1 ml bevat octreotide acetaat, overeenkomend met 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml of 0,5 mg/ml octreotide.

Eén injectieflacon oplossing voor injectie van 5 ml bevat octreotide acetaat, overeenkomend met 0,2 mg/ml (= 1 mg/5 ml) octreotide.

Sandostatine bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. het is vrijwel natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (s.c.) / concentraat voor oplossing voor infusie (i.v.)

De oplossing is helder en kleurloos.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Symptomatische behandeling en reductie van plasmaspiegels van groeihormoon (GH) en IGF-1 bij patiënten met acromegalie, die onvoldoende reageren op behandeling met chirurgie, of radiotherapie. Sandostatine kan ook worden toegepast bij patiënten met acromegalie die geen operatie kunnen of willen ondergaan, resp. in de beginfase van een radiotherapeutische behandeling, totdat deze effectief wordt.

Verlichting van symptomen die samenhangen met functionele gastro-enteropancreatische endocriene tumoren:

- Carcinoïden met de kenmerken van het carcinoïd-syndroom.
- VIPomen.
- Glucagonomen.
- Gastrinomen/Zollinger-Ellison-syndroom, gewoonlijk in combinatie met proton pomp remmers, of H<sub>2</sub>-blokkeerders.
- Insulinomen, voor de pre-operatieve beheersing van hypoglykemieën en als onderhoudstherapie.
- GRFomen.

Sandostatine is geen antitumor geneesmiddel en werkt niet curatief bij de genoemde patiënten.

Preventie van complicaties na pancreaschirurgie.

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

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Bij oudere patiënten die met Sandostatine behandeld werden, was er geen aanwijzing voor een verminderde verdraagbaarheid of een aangepaste doseringsbehoefte. De ervaring met Sandostatine bij kinderen is zeer beperkt.

#### Acromegalie

Initieel elke 8 of 12 uur 0,05-0,1 mg subcutaan.

De dosis dient aangepast te worden op basis van een maandelijkse beoordeling van het effect op de plasmaspiegels van GH en IGF-1 (doel: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 binnen de normale grenzen) en klinische symptomen en bijwerkingen.

De optimale dagelijkse dosis zal bij de meeste patiënten 0,3 mg zijn. De maximale dagelijkse dosis is 1,5 mg. Bij patiënten die gestabiliseerd zijn op een Sandostatine dosis, dient de GH spiegel elke 6 maanden bepaald te worden.

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

#### GEP-tumoren

Initieel 1 of 2 maal daags 0,05 mg subcutaan.

Afhankelijk van de klinische reactie, het effect op de concentraties van door de tumor geproduceerde hormonen (bij carcinoïd-tumoren op de excretie van 5-hydroxy-indolazijnzuur in de urine) en van de verdraagbaarheid kan de dosering geleidelijk verhoogd worden tot 3 maal daags 0,1-0,2 mg. Onder uitzonderlijke omstandigheden kunnen hogere doses vereist zijn. De onderhoudsdoses behoren individueel te worden vastgesteld.

Wanneer bij carcinoïd tumoren binnen 1 week behandelen met de maximaal verdraagbare dosering geen voordelige respons optreedt, dient de behandeling te worden gestopt.

#### Preventie van complicaties na pancreaschirurgie

3 maal daags 0,1 mg subcutaan gedurende 7 dagen, beginnend op de dag van de operatie, minstens 1 uur vóór de laparotomie.

#### Bloedende oesofagusvarices

25 microgram/uur als een continue intraveneuze infusie gedurende 1-2 dagen; bij patiënten met een hoog risico voor vroege recidiefbloedingen dient de infusie voortgezet te worden met een maximum van 5 dagen. Sandostatine kan gemengd met fysiologisch zout worden toegediend.

#### Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met levercirrose kan de halfwaardetijd van het geneesmiddel verlengd zijn, hetgeen een aanpassing van de onderhoudsdosering noodzakelijk maakt.

#### Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Een verminderde nierfunctie had, bij subcutane toediening, geen effect op de totale blootstelling (AUC) aan octreotide. Een aanpassing van de dosis van Sandostatine is derhalve niet noodzakelijk.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Algemeen

Aangezien GH producerende tumoren groter kunnen worden, waarbij ernstige complicaties kunnen optreden (b.v. gezichtsvelddefecten), is het van groot belang dat alle patiënten met een dergelijke tumor nauwgezet worden gecontroleerd. Indien aanwijzingen ontstaan voor tumorexpansie moeten alternatieve behandelingen worden overwogen.

De behandeling met Sandostatine van patiënten met groeihormoon producerende tumoren kan, indien chirurgie of radiotherapie niet mogelijk is, levenslang noodzakelijk zijn.

Bij de behandeling van acromegalie met Sandostatine kan een gestoorde fertiliteit zich herstellen.

De therapeutische voordelen van een reductie in groeihormoon (GH) spiegels en normalisatie van de concentratie van “insulin-like growth factor 1” (IGF-1) bij vrouwelijke acromegalie patiënten kunnen een gestoorde fertiliteit herstellen. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd om adequate anticonceptie maatregelen te nemen tijdens de behandeling met octreotide (zie ook rubriek 4.6).

De schildklierfunctie moet worden gecontroleerd bij patiënten die langdurig worden behandeld met octreotide (zie rubriek 4.8).

##### Cardiovasculaire aandoeningen

Gevalen van bradycardie zijn soms gemeld. Dosisaanpassingen van geneesmiddelen zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen die de vocht- en elektrolytenbalans reguleren, kunnen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.8).

##### Galblaasaandoeningen

De incidentie van de vorming van galstenen gedurende behandeling met Sandostatine wordt geschat op 15-30 %. De incidentie in de normale populatie is 5-20 %. Daarom wordt geadviseerd een ultrasoon galblaasonderzoek uit te voeren voor aanvang van behandeling met Sandostatine en vervolgens om de 6-12 maanden. De aanwezigheid van galstenen bij patiënten die behandeld worden met Sandostatine is hoofdzakelijk asymptomatisch. Symptomatische galstenen kunnen met galzuren worden opgelost of eventueel operatief behandeld. Nadere details zijn bij Novartis verkrijgbaar.

##### GEP-tumoren

Bij de behandeling van gastro-enteropancreatische endocriene tumoren kan de met Sandostatine bereikte beheersing van de symptomen plotseling verloren gaan, waarbij de ernstige symptomen snel kunnen terugkeren.

Bij plotseling staken van de behandeling dient men bedacht te zijn op een plotselinge terugkeer van de symptomen. Een verhoogde terugkeer van de symptomen is één keer beschreven.

##### Glucosemetabolisme

Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en insuline kan Sandostatine de glucose-regulering beïnvloeden. Post-prandiale glucosetolerantie kan worden verminderd en in sommige gevallen kan aanhoudende hyperglykemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening.

Bij patiënten met insulinomen kan octreotide de diepte van een hypoglykemie vergroten en de duur daarvan verlengen, omdat het vermogen om de afscheiding van groeihormoon en glucagon te remmen relatief groter is dan van insuline en de werkingsduur t.a.v. het remmen van insuline korter is. Voordat men bij patiënten met insulinomen een behandeling met Sandostatine begint, moeten deze patiënten opgenomen worden om ze vervolgens klinisch in te stellen op deze behandeling. Iedere wijziging van de dosering vereist een nauwkeurige observatie. Duidelijke fluctuaties in de glucosebloedspiegels

kunnen mogelijk verkleind worden door Sandostatine in kleinere doses met een hogere frequentie toe te dienen.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 kan de behoefte aan insuline door de toediening van Sandostatine gereduceerd zijn. Bij niet-diabeten en type 2 diabeten met insulinereserves die gedeeltelijk intact zijn, kan het toedienen van Sandostatine leiden tot prandiale glykemische toename. Het wordt daarom aanbevolen om de glucosetolerantie en de antidiabetische behandeling nauwkeurig te controleren.

Bij langdurige behandeling met Sandostatine kan een verstoring van de glucosetolerantie optreden of een verergering van een bestaande diabetes mellitus. Hypoglykemie is ook waargenomen. Men dient hierop bedacht te zijn en om de 6 maanden controle van het bloedsuikergehalte te laten plaatsvinden en zo nodig vaker.

#### Oesofagusvarices

Aangezien bij patiënten met cirrose na bloedingsperioden van oesofagusvarices een verhoogde kans bestaat op de ontwikkeling van insuline-afhankelijke diabetes mellitus of op een veranderde behoefte aan insuline bij een bestaande diabetes mellitus, is het routinematig controleren van het bloedglucose vereist.

Bij behandeling met Sandostatine kan de hoeveelheid vet in de feces toenemen en kan de exocriene pancreasfunctie beïnvloed worden. Hoewel voedingsdeficiëntie ten gevolge van absorptiestoornissen tot nu toe niet beschreven is, verdient het aanbeveling bij langdurige behandeling vetuitscheiding in de faeces te controleren en zo nodig een proefbehandeling met pancreassubstraat in te stellen. Acute pancreatitis is in zeldzame gevallen gemeld.

#### Reacties op de toedieningsplaats

In een 52 weken durende toxiciteitsstudie bij ratten, met name mannelijke ratten, werden alleen bij de hoogste dosering (ongeveer 40 maal de maximale humane dosering) sarcoma waargenomen op de s.c. injectieplaats. Er traden geen hyperplastische of neoplastische laesies op op de s.c. injectieplaats in een 52 weken durende toxiciteitsstudie bij honden. Er zijn geen gevallen van tumorvorming op de injectieplaats gemeld bij patiënten die tot 15 jaar behandeld zijn met Sandostatine. De informatie die momenteel voorhanden is laat zien dat de bevindingen bij ratten speciesspecifiek zijn en geen significantie hebben voor het gebruik van het geneesmiddel bij mensen.

#### Voeding

Bij sommige patiënten kan octreotide de absorptie van voedingsvetten veranderen. Verlaagde vitamine B<sub>12</sub> spiegels en een afwijkende Schilling-test zijn waargenomen bij sommige patiënten tijdens octreotide behandeling. Daarom wordt controle van vitamine B<sub>12</sub> spiegels aanbevolen tijdens behandeling met Sandostatine bij patiënten met een voorgeschiedenis van vitamine B<sub>12</sub>-tekort.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Sandostatine kan de absorptie van ciclosporine verlagen en die van cimetidine vertragen. Tevens kan op theoretische gronden worden verwacht dat Sandostatine de absorptie van vetoplosbare geneesmiddelen beïnvloedt.

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

Beperkte gepubliceerde gegevens geven aan dat somatostatine analoge de metabole klaring van verbindingen die door cytochroom P450 enzymen worden gemetaboliseerd kunnen verlagen. Dit zou kunnen worden veroorzaakt door de onderdrukking van het groeihormoon. Aangezien niet kan worden uitgesloten dat octreotide dit effect sorteert, dienen andere geneesmiddelen die hoofdzakelijk door CYP 3A4 worden gemetaboliseerd en die een lage therapeutische index (bijvoorbeeld kinidine, terfenadine) hebben voorzichtig te worden toegepast.

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goedgecontroleerde onderzoeken over het gebruik van octreotide bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling, afgezien van enige voorbijgaande vertraging van de fysiologische groei (zie rubriek 5.3). Sandostatine mag slechts worden voorgeschreven onder zeer dwingende omstandigheden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.4).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of octreotide wordt uitgescheiden in moedermelk bij de mens. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft aangetoond dat octreotide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Patiënten moeten geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Sandostatine.

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

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

Bij toediening van octreotide is melding gemaakt van pijn, een gevoel van prikkeling, tinteling of gloed op de s.c. injectieplaats, vergezeld van roodheid en zwelling. Zij duren zelden langer dan 15 minuten. Lokaal ongemak kan verminderd worden door de oplossing vóór injectie op kamertemperatuur te laten komen, of door een kleiner volume van een meer geconcentreerde oplossing te gebruiken.

In zeldzame gevallen kunnen de gastro-intestinale bijwerkingen lijken op een acute darmobstructie, met progressieve zwelling van de buik, ernstige epigastrische pijn, gevoeligheid van de buik en afweerreacties.

Het optreden van gastro-intestinale bijwerkingen kan worden verminderd door op het tijdstip van de Sandostatine s.c. injecties niet te eten, d.w.z. door de injecties toe te dienen tussen de maaltijden in of bij het slapen gaan.

In zeer zeldzame gevallen is acute pancreatitis gemeld in de eerste uren of dagen van de behandeling op en herstelt zich na stoppen van de behandeling met Sandostatine s.c.. Cholelithiasis geïnduceerde pancreatitis is gerapporteerd bij patiënten die langdurig behandeld zijn met Sandostatine s.c..

De volgende bijwerkingen in Tabel 1 zijn verzameld uit klinische onderzoeken met octreotide en afgeleid van spontane meldingen.

Bijwerkingen (Tabel 1) zijn gerangschikt naar frequentie, met gebruikmaking van de volgende afspraak: *Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ); *Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *Soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); *Zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); *Zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ), Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1 Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek en afgeleid van spontane meldingen\***

<b>Onderzoeken</b>	
Vaak:	Verhoogde transaminasespiegels.
Niet bekend:	Verhoogd alkaline fosfatasespiegels, verhoogd gammaglutamyl-transferasespiegels.
<b>Hartaandoeningen</b>	
Vaak:	Bradycardie.
Soms:	Tachycardie.

Niet bekend:	Aritmieën.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Vaak:	Duizeligheid.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Vaak:	Dyspnoe.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Diarree, buikpijn, <u>misselijkheid</u> , constipatie, flatulentie.
Vaak:	Dyspepsie, braken, zwelling van de buik, steatorroe, dunne ontlasting, verkleuring van de ontlasting.
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Vaak:	Jeuk, rash, alopecia.
Niet bekend:	Urticaria.
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Niet bekend:	Anafylaxie, allergie/overgevoelighedsreacties.
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Vaak:	Hypothyreoïdie, schildklierdisfunctie (bijv. verlaagd TSH, verlaagd totaal T4, verlaagd vrij T4).
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Hyperglykemie.
Vaak:	Hypoglykemie, verstoorde glucosetolerantie, anorexie.
Soms:	Dehydratie.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Zeer vaak:	Pijn op de injectieplaats.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Cholelithiasis.
Vaak:	Cholecystitis, galweg obstructie (excl. galsteen), hyperbilirubinemie.
Niet bekend:	Acute pancreatitis, acute hepatitis zonder cholestase, cholestatische hepatitis. Cholestase, geelzucht, cholestatische geelzucht.

Formatted: Dutch (Netherlands)

Formatted: Dutch (Netherlands)

\* Spontaan gemelde bijwerkingen zijn gemeld op vrijwillige basis en het is niet altijd mogelijk om de frequentie of een causaal verband met de geneesmiddelgebruik vast te stellen.

#### 4.9 Overdosering

Er is melding van een beperkt aantal gevallen van accidentele overdosering van Sandostatine bij volwassenen en bij kinderen.

Bij volwassenen varieerden de doses van 2400-6000 microgram/dag, toegediend per continu infuus (100-250 microgram/uur) of subcutaan (1500 microgram driemaal daags). De bijwerkingen die zijn gemeld waren aritmie, hypotensie, hartstilstand, hersenhypoxie, pancreatitis, hepatitis steatosis, diarree, zwakheid, lethargie, gewichtsverlies, hepatomegalie, en melkzuuracidose.

Bij kinderen varieerden de doses van 50-3000 microgram/dag toegediend per continu infuus (2,1-500 microgram/uur) of subcutaan (50-100 microgram). De enige bijwerking die was gemeld, was hyperglykemie.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antigroeihormoon, ATC code H01CB02

Sandostatine bevat octreotide, een synthetisch octapeptidederivaat van het natuurlijke somatostatine. De farmacologische effecten zijn gelijksoortig, maar de werkingsduur is aanmerkelijk langer. Het remt pathologisch verhoogde secretie van peptiden en serotonine in het gastro-enteropancreatische (GEP) endocriene systeem en van het groeihormoon (GH).

Bij dieren remt Sandostatine de afgifte van groeihormoon, glucagon en insuline krachtiger dan somatostatine, terwijl de selectiviteit voor GH- en glucagonsuppressie groter is.

Bij gezonde personen blijkt Sandostatine remmend te werken op:

- De afgifte van groeihormoon (GH) ten gevolge van toediening van arginine, door inspanning of door insuline geïnduceerde hypoglykemie.
- De postprandiale afgifte van insuline, glucagon, gastrine, andere peptiden van het GEP-systeem en de door arginine gestimuleerde afgifte van insuline en glucagon.
- De door thyrotropin releasing hormone (TRH) gestimuleerde afgifte van thyreotropine (thyroid stimulating hormone, TSH).

In tegenstelling tot somatostatine, remt octreotide beter de GH secretie dan de insulinesecretie en wordt de toediening van octreotide niet gevolgd door een rebound hypersecretie van hormonen (bijvoorbeeld GH bij patiënten met acromegalie).

Bij patiënten met acromegalie verlaagt Sandostatine de plasmaspiegels van GH en IGF-1. Bij 90 % van de patiënten wordt een klinisch relevante GH-afname van minstens 50 % bereikt en bij ongeveer de helft van de patiënten een reductie van serum GH tot < 5 ng/ml. Sandostatine leidt bij de meeste patiënten tot een aanzienlijke verbetering van klinische symptomen, zoals hoofdpijn, zwelling van de huid en weke delen, hyperhidrosis, artralgie en paresthesie. Behandeling met Sandostatine kan bij patiënten met een groot hypofyse-adenoom leiden tot afname van de tumorgrootte.

Bij patiënten met functionele tumoren van het endocriene gastro-enteropancreatische systeem kan Sandostatine ten gevolge van zijn uiteenlopende endocriene effecten het klinische beeld verbeteren. Klinische en symptomatische verbetering kan zich voordoen bij patiënten met door de tumor veroorzaakte symptomen, ook indien therapieën zoals operaties, embolisatie van leverarteriën of soorten chemotherapie met b.v. streptozocine en 5-fluorouracil eerder zijn toegepast.

De effecten van Sandostatine bij verschillende soorten tumoren zijn:

#### Carcinoiden

De toediening van Sandostatine kan leiden tot verbetering van de symptomen, in het bijzonder van aanvallen van flushing en diarree. In sommige gevallen gaat dit vergezeld van een daling van de plasmaserotoninespiegels en vermindering van de excretie van 5-hydroxyindolazijnzuur in de urine.

#### VIPomen

De biochemische karakteristiek van deze tumoren is overproductie van vasoactieve intestinale peptide (VIP). In de meeste gevallen is het resultaat van toediening van Sandostatine, dat de ernstige waterige (secretoire) diarree die kenmerkend is voor deze aandoening, vermindert, hetgeen een verbetering van de kwaliteit van het leven betekent. Dit gaat gepaard met een verbetering van de begeleidende elektrolytstoornissen, b.v. hypokaliëmie, zodat suppletie van enteraal en parenteraal vocht en elektrolyten vaak kan worden gestopt. Bij enkele patiënten wijst computertomografisch onderzoek op vertraging of stilstand van de groei van de tumor, of zelfs op verkleining daarvan, in het bijzonder bij levermetastasen. De klinische verbetering kan gepaard gaan met een verlaging van de plasma VIP-spiegels, die kunnen afnemen tot het normale referentiebereik.

### Glucagonomen

Toediening van Sandostatine leidt in de meeste gevallen tot een aanzienlijke verbetering van het necrolytisch migrerend exantheem, dat karakteristiek is voor deze aandoening. Het effect van Sandostatine bij lichte vormen van diabetes mellitus die frequent voorkomen, is niet opmerkelijk en leidt, in het algemeen, niet tot een verlaging van de behoefte aan insuline of orale bloedsuikerverlagende middelen. Sandostatine kan leiden tot vermindering van de diarree bij patiënten die daarvan last hebben en tot gewichtstoename. Ofschoon de toediening van Sandostatine vaak resulteert in een onmiddellijke verlaging van de plasmaglucaconspiegels, blijft deze verlaging in het algemeen niet in stand bij continuering van de toediening, hoewel de symptomatische verbetering kan voortduren.

### Gastrinomen/Zollinger-Ellison-syndroom

Hoewel behandeling met proton pomp remmers of H<sub>2</sub>-receptorblokkeerders recidiverende peptische ulcera, die het gevolg zijn van een chronische -door gastrine gestimuleerde- hypersecretie van maagzuur, onder controle houden, kan het zijn dat deze controle onvolledig is. Diarree kan ook een belangrijk symptoom zijn, dat door deze therapie niet wordt verbeterd. Sandostatine kan, alleen of in combinatie met proton pomp remmers of H<sub>2</sub>-receptorblokkeerders, de hypersecretie van maagzuur verminderen en de symptomen, met inbegrip van diarree, verbeteren. Andere symptomen die mogelijk het gevolg zijn van de peptidenproductie door de tumor, b.v. flush, kunnen eveneens worden verlicht. De plasmagastrinespiegels nemen bij sommige patiënten af.

### Insulinomen

Toediening van Sandostatine leidt tot een afname van circulerend immunoreactief insuline, hetgeen evenwel van korte duur (ca. 2 uur) kan zijn. Bij patiënten met operabele tumoren kan Sandostatine helpen om pre-operatief de normoglykemie te herstellen en te handhaven. Bij patiënten met inoperabele goedaardige of maligne tumoren kan de bloedsuikercontrole verbeterd worden zonder begeleidende continue reductie van de hoeveelheid insuline in de circulatie.

### GRFomen

Deze zeldzame tumoren worden gekarakteriseerd door de productie van growth hormone releasing factor (GRF), alleen of samen met andere actieve peptiden. Sandostatine geeft verbetering van de kenmerken en symptomen van de daaruit resulterende acromegalie.

### Preventie van complicaties na pancreaschirurgie

Uit studies is gebleken dat met name de incidentie van fistelvorming afneemt door peri- of postoperatieve toediening van Sandostatine bij pancreaschirurgie. De incidenties van andere, specifiek postoperatieve complicaties, zoals abcesvorming met het risico voor het ontstaan van sepsis en acute pancreatitis, werden in mindere mate beïnvloed. Onderzocht zijn patiënten die een electieve pancreasresectie en/of pancreaticojejunostomie moesten ondergaan vanwege een pancreastumor, periampullair carcinoom of chronische pancreatitis.

### Bloedende oesofusvarices als gevolg van cirrose

Toediening van Sandostatine in combinatie met een geëigende therapie (b.v. sclerotherapie) leidt tot een betere controle van de bloedingen, een afname van de kans op het snel optreden van herbloedingen, een verminderde transfusiebehoefte en een betere 5-daagse overleving. Hoewel het precieze werkingsmechanisme van Sandostatine niet volledig is opgehelderd, wordt aangenomen dat Sandostatine door middel van remming van vaso-actieve hormonen (b.v. VIP, glucagon) de splanchnicusdoorbloeding vermindert.

Een dosering tot 50 microgram/uur gedurende 5 dagen werd goed verdragen door patiënten met cirrose en bloedende oesofagusvarices.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na subcutane injectie wordt Sandostatine snel en volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentraties worden binnen 30 min. bereikt.

### Distributie

Het verdelingsvolume is 0,27 l/kg lichaamsgewicht en de totale lichaamsklaring 160 ml/min. De plasma-eiwitbinding bedraagt 65 %. De aan bloedcellen gebonden hoeveelheid Sandostatine is te verwaarlozen.

### Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt na subcutane toediening 100 min. Na intraveneuze injectie verloopt de eliminatie bifasisch, met halfwaardetijden van 10, resp. 90 min. Het grootste deel van het peptide wordt geëlimineerd via de faeces, terwijl ongeveer 32 % onveranderd uitgescheiden wordt in de urine.

### Speciale patiëntenpopulatie

Een verminderde nierfunctie had, bij subcutane toediening, geen effect op de totale blootstelling (AUC) aan octreotide.

De eliminatiecapaciteit kan verminderd zijn bij patiënten met levercirrose, maar niet bij patiënten met een vervette lever.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren zijn geen aanwijzingen gevonden voor een veiligheidsrisico voor de mens. Dit is gebaseerd op gegevens uit farmacologische studies met betrekking tot de veiligheid, en gegevens over toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniteit, en reproductietoxiciteit.

Er is enige vertraging van de fysiologische groei bij jonge ratten gezien; deze was van voorbijgaande aard en toe te schrijven aan remming van het groeihormoon door overmatige farmacodynamische activiteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Alle sterktes: melkzuur, mannitol, natriumwaterstofcarbonaat, water.  
Sandostatine 0,2 mg/ml (1 mg/5 ml) bevat bovendien: fenol (5 mg/ml).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Voor subcutane toediening mag de oplossing voor injectie niet gemengd worden met andere vloeistoffen. Voor intraveneuze toediening is alleen menging met fysiologisch zout onderzocht. Octreotide acetaat is niet stabiel in Totale Parenterale Voeding (TPV) oplossingen.

### 6.3 Houdbaarheid

Sandostatine injectieflacon 0,2 mg/ml (1 mg/5 ml): 4 jaar.  
Sandostatine ampullen à 1 ml 0,05 mg/ml; 0,1 mg/ml; 0,5 mg/ml: 3 jaar.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij langdurige bewaring moeten Sandostatine ampullen en injectieflacons in de oorspronkelijke verpakking bij een temperatuur van 2-8°C bewaard worden.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en buiten invloed van licht.

Bij dagelijks gebruik kunnen de ampullen gedurende maximaal 2 weken beneden 30°C bewaard worden.

Bij dagelijks gebruik kunnen de injectieflacons gedurende maximaal 2 weken beneden 25°C bewaard worden.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doosjes met 5 ampullen à 1 ml (= 0,05 mg).

Doosjes met 50, of 5 ampullen à 1 ml (= 0,1 mg).

Doosjes met 5 ampullen à 1 ml (= 0,5 mg).

Doosjes met 5 injectieflacons à 5 ml (= 1 mg).

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

##### Subcutane toediening

Patiënten die zich zelf de subcutane injectie moeten toedienen, dienen hiertoe van de arts of van een verpleegkundige nauwkeurige instructies te krijgen.

Om lokale bezwaren te verminderen wordt aanbevolen de oplossing vóór injectie geleidelijk op kamertemperatuur te laten komen. Meerdere injecties met korte intervallen op dezelfde plaats moeten vermeden worden.

Ampullen dienen net voor toediening geopend te worden, en hetgeen dat niet gebruikt wordt dient te worden weggegooid.

Teneinde contaminatie te voorkomen wordt aanbevolen het dopje van de injectieflacon niet vaker dan 10 keer aan te prikken.

##### Intraveneuze toediening

Parenterale geneesmiddelen dienen visueel gecontroleerd te worden op verkleuring en stofdeeltjes voor toediening.

Sandostatine (octreotide acetaat) is fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur in steriele fysiologisch zoutoplossingen of steriele oplossingen van dextrose (glucose) 5 % in water. Echter, gezien het feit dat Sandostatine de glucose homeostase kan beïnvloeden, wordt aanbevolen fysiologische zoutoplossingen te gebruiken en geen dextrose. De verdunde oplossingen zijn fysisch en chemisch stabiel beneden 25°C gedurende in ieder geval 24 uur. Vanuit microbiologisch oogpunt dient de verdunde oplossing bij voorkeur direct gebruikt te worden. Wanneer de oplossing niet direct gebruikt wordt, valt het bewaren voor gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dient dit te geschieden bij 2-8°C. Voor toediening dient de oplossing weer op kamertemperatuur gebracht te worden.

De gecumuleerde tijd tussen reconstitutie, verdunning met infusie medium, bewaren in een koelkast en einde van toediening dient niet langer te zijn dan 24 uur.

In die gevallen waar Sandostatine toegediend dient te worden door i.v. infusie, dient de inhoud van een 0,5 mg ampul normaal gesproken verdund te worden met 60 ml fysiologisch zout. De aldus ontstane oplossing dient te worden toegediend door middel van een infusiepomp. Deze handeling dient zo vaak als nodig te worden herhaald, totdat de voorgeschreven behandelingsduur is bereikt. Sandostatine is ook in lagere concentraties gebruikt voor infusie.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma B.V.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Nederland  
Telefoon: 026-37 82 111  
Email: mid.phnlar@novartis.com

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder RVG 12612 (0,05 mg/ml), RVG 12613 (0,1 mg/ml), RVG 12614 (0,2 mg/ml) en RVG 14997 (0,5 mg/ml).

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

Sandostatine 0,05 mg/ml, Sandostatine 0,1 mg/ml en Sandostatine 0,2 mg/ml: 28 maart 1989.  
Sandostatine 0,5 mg/ml: 12 oktober 1990.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste volledige herziening: 14 december 2009