

Sandostatine LAR 10 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Sandostatine LAR 20 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Sandostatine LAR 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Release date: 23 december 2011

Number of pages: 14

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandostatine LAR 10 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Sandostatine LAR 20 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Sandostatine LAR 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat octreotide acetaat, overeenkomend met 10 mg, 20 mg of 30 mg octreotide. Sandostatine LAR suspensie bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. het is nagenoeg natriumvrij.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.
Poeder: nagenoeg wit poeder voor in injectieflacon
Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: heldere, kleurloze oplossing in een voorgevulde spuit.

Sandostatine LAR is een langwerkend depot injectievorm van octreotide.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acromegalie bij patiënten, bij wie chirurgie of radiotherapie onvoldoende effectief of niet geëigend zijn of die in de beginfase van radiotherapeutische behandeling zijn, totdat deze effectief is (zie rubriek 4.2).

Behandeling van patiënten met symptomen die samenhangen met gastro-enteropancreatische endocriene tumoren, die eerder door middel van subcutane toediening van Sandostatine met succes zijn behandeld.

- Carcinoïden met de kenmerken van het carcinoïd-syndroom.
- VIPomen.
- Glucagonomen.
- Gastrinomen/Zollinger-Ellison-syndroom.
- Insulinomen, voor de pre-operatieve beheersing van hypoglykemieën en als onderhoudstherapie.
- GRFomen

Behandeling van patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of onbekende primaire tumor locatie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Sandostatine LAR mag alleen per diepe intragluteale injectie worden gegeven. Bij herhaalde toediening behoort de plaats van injectie afwisselend in de linker en rechter bil te worden gekozen. Raadpleeg voor de gebruiksaanwijzing rubriek 6.6 "Instructies voor gebruik en verwerking".

Acromegalie

Patiënten die al met succes behandeld zijn/worden met Sandostatine s.c.

Bij patiënten die adequaat behandeld zijn/worden met de gebruikelijke subcutane dosering van Sandostatine, wordt aanbevolen de behandeling met Sandostatine LAR zonder uitlooperperiode te starten. De eerste 3 maanden dient om de 4 weken 20 mg per keer gegeven te worden. Hierna moet de dosis aangepast worden op geleide van de plasmaspiegels van groeihormoon (GH) en insulin-like growth factor (IGF-1/somatomedine C) en van de klinische symptomen.

Indien tijdens de genoemde periode van 3 maanden de klinische en biochemische parameters (GH; IGF-1) onvoldoende onder controle blijven (b.v. GH-concentraties boven 2,5 microgram/l) kan de dosering verhoogd worden tot 30 mg per 4 weken.

Indien na de eerste 3 maanden de GH-concentratie constant onder 1 microgram/l blijft, de serumconcentratie van IGF-1 genormaliseerd is en de meeste reversibele symptomen van acromegalie verdwenen zijn, kan de dosering verlaagd worden tot 10 mg per 4 weken. Met name bij deze groep patiënten moeten echter de plasmaspiegels van GH en IGF-1 nauwlettend gecontroleerd worden, evenals de klinische symptomen.

Bij patiënten die gestabiliseerd zijn op een Sandostatine LAR dosis, dienen de GH en IGF-1 spiegel elke 6 maanden bepaald te worden.

Patiënten die niet eerder met Sandostatine behandeld zijn

Bij patiënten bij wie chirurgie of radiotherapie onvoldoende effectief of niet geëigend zijn, of die in de beginfase van radiotherapie zijn, totdat deze effectief is, wordt aanbevolen om -alvorens te starten met Sandostatine LAR in de dosering zoals hierboven aangegeven- gedurende een korte periode Sandostatine subcutaan toe te dienen om zodoende de respons op en de verdraagbaarheid van octreotide te kunnen beoordelen.

Behandeling van patiënten met symptomen die geassocieerd worden met functionele gastro-entero-pancreatische neuro-endocriene tumoren

Patiënten die al met succes behandeld zijn/worden met Sandostatine s.c.

Bij patiënten die adequaat behandeld zijn/worden met de gebruikelijke subcutane dosering van Sandostatine, wordt aanbevolen de behandeling met Sandostatine LAR te starten met een dosering van 20 mg Sandostatine LAR per 4 weken. De behandeling met Sandostatine s.c. dient tot 2 weken na de eerste injectie met Sandostatine LAR te worden voortgezet.

Patiënten die niet eerder met Sandostatine behandeld zijn

Het wordt aanbevolen om alvorens de behandeling met Sandostatine LAR te starten, aan te vangen met een dosering van driemaal daags 0,1 mg Sandostatine s.c. gedurende een korte periode (ongeveer 2 weken) om zodoende de respons op octreotide en de systemische verdraagbaarheid van octreotide te beoordelen.

Indien tijdens de genoemde periode van 3 maanden de klinische symptomen en de biochemische parameters voldoende onder controle blijven, kan de dosering worden verlaagd tot 10 mg Sandostatine LAR per 4 weken.

Indien tijdens de genoemde periode van 3 maanden de klinische symptomen slechts gedeeltelijk onder controle blijven, kan de dosering worden verhoogd tot 30 mg Sandostatine LAR per 4 weken.

Op dagen dat de klinische symptomen die geassocieerd zijn met gastro-entero-pancreatische tumoren toenemen tijdens de behandeling met Sandostatine LAR wordt additionele toediening van Sandostatine s.c. in een dosering die gebruikt werd voor aanvang van de Sandostatine LAR behandeling aanbevolen. Dit kan met name optreden gedurende de eerste 2 maanden van de behandeling, tot het moment dat therapeutische octreotide concentraties bereikt worden.

Behandeling van patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of onbekende primaire tumor locatie. De aanbevolen dosering van Sandostatine LAR is 30 mg elke 4 weken (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen). Behandeling met Sandostatine LAR voor tumorcontrole moet worden voortgezet in afwezigheid van progressie van de tumor.

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Na subcutane toediening van Sandostatine wordt de biologische beschikbaarheid (AUC) van octreotide niet beïnvloed door nierfunctiestoornissen. Een dosisaanpassing voor Sandostatine LAR is derhalve niet noodzakelijk, hoewel cumulatie van het werkzaam bestanddeel niet geheel is uit te sluiten.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met levercirrose bleek dat de eliminatie van octreotide verlaagd kan zijn na subcutane of intraveneuze toediening van Sandostatine; dit bleek niet het geval bij patiënten met leververvetting. Bij patiënten met leverstoornissen kan in bepaalde gevallen een dosisaanpassing nodig zijn.

Ouderen

Bij oudere patiënten (≥ 65 jaar) die met de subcutane vorm van Sandostatine behandeld werden, was er geen aanwijzing voor een verminderde verdraagbaarheid of een aangepaste doseringsbehoefte. Derhalve is een dosisaanpassing voor Sandostatine LAR in deze groep patiënten niet noodzakelijk.

Kinderen

Er is slechts weinig ervaring met het gebruik van Sandostatine LAR bij kinderen].

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

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 LAR van patiënten met GH producerende tumoren kan, indien chirurgie of radiotherapie niet mogelijk is, levenslang noodzakelijk zijn.

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. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten worden geadviseerd om adequate anticonceptiemaatregelen 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 electrolytenbalans reguleren, kunnen noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.8).

Galblaasaandoeningen

Bij 15-30% van de patiënten die langdurig met de subcutane vorm van Sandostatine zijn behandeld, is de vorming van galstenen beschreven. De prevalentie in de doorsnee populatie (leeftijd 40-60 jaar) is ongeveer 5-20%. Gegevens verkregen tijdens langdurige behandeling met Sandostatine LAR, maken aannemelijk dat de incidentie voor het ontstaan van galstenen niet is verhoogd vergeleken met de subcutane vorm. Aanbevolen wordt om een ultrasoon galblaasonderzoek uit te voeren voor aanvang van behandeling met Sandostatine LAR en vervolgens om de 6 maanden. Wanneer galstenen ontstaan, zijn ze meestal asymptomatisch. Symptomatische galstenen dienen te worden behandeld met standaard klinische methoden.

Glucosemetabolisme

Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en de insuline-afgifte kan Sandostatine LAR de glucose-regulering beïnvloeden. Post-prandiale glucosetolerantie kan verminderd zijn. Zoals gemeld bij patiënten die werden behandeld met Sandostatine s.c., kan aanhoudende hyperglykemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening.

Bij patiënten met diabetes mellitus type 1 heeft Sandostatine LAR waarschijnlijk een effect op de glucose-regulering en kan de behoefte aan insuline gereduceerd worden. Bij niet-diabeten en type 2 diabeten met insulinereserves die gedeeltelijk intact zijn, kan het subcutaan toedienen van Sandostatine leiden tot post-prandiale glykemische toename. Het wordt daarom aanbevolen om de glucosetolerantie en de antidiabetische behandeling nauwkeurig te controleren.

Bij patiënten met insulinomen kan octreotide de diepte van 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 LAR 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.

Voeding

Bij sommige patiënten kan octreotide de absorptie van voedingsvetten veranderen.

Verlaagde vitamine B₁₂ spiegels en een afwijkende Schilling-test zijn waargenomen bij sommige patiënten tijdens octreotide behandeling. Daarom wordt controle van vitamine B₁₂ spiegels aanbevolen tijdens behandeling met Sandostatine bij patiënten met een voorgeschiedenis van vitamine B₁₂-tekort.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Octreotide kan de enterale absorptie van ciclosporine verlagen en die van cimetidine vertragen.

Gelijktijdig gebruik van octreotide en bromocriptine verhoogt de biologische beschikbaarheid van bromocriptine.

Beperkte gepubliceerde gegevens geven aan dat somatostatine analoga 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 hebben (bijvoorbeeld kinidine, terfenadine) voorzichtig te worden toegepast.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken over het gebruik van octreotide bij zwangere vrouwen.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling, afgezien van enige voorbijgaande vertraging van fysiologische groei (zie rubriek 5.3).

Sandostatine mag daarom alleen voorgeschreven worden aan zwangere vrouwen in dwingende gevallen (zie ook rubriek 4.4).

Borstvoeding

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

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

In zeer zeldzame gevallen treedt acute pancreatitis op gedurende de eerste uren of dagen na Sandostatine s.c. behandeling. Verder is cholelithiasis geïnduceerde pancreatitis gemeld bij patiënten die langdurig met Sandostatine s.c. behandeld worden.

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*

Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogde transaminasespiegels.
Niet bekend:	Verhoogd alkaline fosfatasespiegels, verhoogd gammaglutamyl-transferasespiegels.
Hartaandoeningen	
Vaak:	Bradycardie.
Soms:	Tachycardie.
Niet bekend:	Aritmieën.
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Vaak:	Duizeligheid.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspnoe.
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Diarree, buikpijn, misselijkheid, constipatie, flatulentie.
Vaak:	Dyspepsie, braken, zwelling van de buik, steatorroe, dunne ontlasting, verkleuring van de ontlasting.

Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Pruritus, rash, alopecia.
Niet bekend:	Urticaria.
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Anafylaxie, allergie/overgevoelighedsreacties.
Endocriene aandoeningen	
Vaak:	Hypothyreoïdie, schildklierdisfunctie (bijv. verlaagd TSH, verlaagd totaal T4 en verlaagd vrij T4).
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hyperglykemie.
Vaak:	Hypoglykemie, gestoorde glucozetolerantie, anorexie.
Soms:	Dehydratie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Pijn op de injectieplaats.
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak:	Cholelithiasis.
Vaak:	Cholecystitis, galwegobstructie (excl. galsteen), hyperbilirubinemie.
Niet bekend:	Acute pancreatitis, acute hepatitis zonder cholestase, cholestatische hepatitis. Cholestase, geelzucht, cholestatische geelzucht.

* 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 LAR. De doses varieerden van Sandostatine LAR 100 mg tot 163 mg/maand. De enige gemelde bijwerking was opvliegers.

Er zijn meldingen van kankerpatiënten die doses van Sandostatine LAR tot 60 mg/maand en tot 90 mg/2 weken kregen. De volgende bijwerkingen zijn gemeld: vaak urineren, moeheid, depressie, angst, gebrek aan concentratie.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antigroeihormoon, ATC code H01CB02

Sandostatine LAR 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 GH.

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

Bij gezonde personen blijkt octreotide, net als somatostatine remmend te werken op:

- de afgifte van 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 bij voorkeur GH boven insuline en wordt toediening niet gevolgd door een rebound effect in de vorm van hypersecretie van hormonen (b.v. GH bij patiënten met acromegalie).

Bij patiënten met acromegalie verlaagt octreotide de plasmaspiegels van GH en/of IGF-1. Met behulp van Sandostatine LAR worden constante en therapeutische serumconcentraties van octreotide verkregen en daardoor bij de meeste patiënten een constante verlaging van GH-concentraties en normalisering van IGF-1-concentraties. Sandostatine LAR leidt bij de meeste patiënten tot een aanzienlijke verbetering van klinische symptomen, zoals hoofdpijn, transpiratie, paresthesie, moeheid, osteoartralgie en carpale-tunnelsyndroom. Behandeling met Sandostatine LAR kan bij niet eerder behandelde acromegaliepatiënten met een GH producerend hypofyse-adenoom leiden tot afname van de tumorgrootte van > 20% in een aanzienlijk deel (40-50%) van de patiënten.

Bij patiënten met functionele tumoren van het gastro-enteropancreatische endocriene systeem geeft behandeling met Sandostatine LAR een continue controle van de symptomen die gerelateerd zijn aan de onderliggende ziekte.

De effecten van Sandostatine LAR bij verschillende tumoren zijn:

Carcinoiden

De toediening van octreotide kan leiden tot verbetering van de symptomen, in het bijzonder van aanvallen van flushing en diarree. In veel gevallen gaat dit samen met 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 intestinal peptide (VIP). In de meeste gevallen is het resultaat van toediening van Sandostatine LAR, 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 LAR leidt in de meeste gevallen tot een aanzienlijke verbetering van het necrolytisch migrerend exantheem, dat karakteristiek is voor deze aandoening. Het effect van Sandostatine LAR 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 LAR kan leiden tot vermindering van de diarree bij patiënten die daarvan last hebben en zodoende tot gewichtstoename. Ofschoon de toediening van Sandostatine LAR vaak resulteert in een onmiddellijke verlaging van de plasmaglucagonspiegels, 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 protonpompremmers of H₂-receptorblokkerende middelen 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. Octreotide kan, alleen of in combinatie met protonpompremmers of H₂-receptorblokkerende middelen, 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 LAR leidt tot een afname van circulerend immunoreactief insuline. Bij patiënten met operabele tumoren kan Sandostatine LAR 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 LAR geeft verbetering van de kenmerken en symptomen van de daaruit resulterende acromegalie. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de remming van de secretie van GRF en GH, waardoor een reductie van de vergroting van de hypofyse kan volgen.

Gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of onbekende primaire tumor locatie

Een fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie (PROMID) toonde aan dat Sandostatine LAR de groei remt van tumoren bij patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm.

85 patiënten werden gerandomiseerd om Sandostatine LAR 30 mg elke 4 weken te ontvangen (n = 42) of placebo (n = 43) gedurende 18 maanden, of tot progressie van de tumor of tot overlijden.

Belangrijkste inclusiecriteria waren: behandelingsnaïef; histologisch bevestigd; lokaal inoperabel of gemetastaseerd goed gedifferentieerd; functioneel actieve of inactieve neuro-endocriene tumoren / carcinomen; met de primaire tumor gelokaliseerd in de middendarm of van onbekende oorsprong maar aannemelijk afkomstig van de middendarm, indien een primaire tumor in de alvleesklier, borst of elders is uitgesloten.

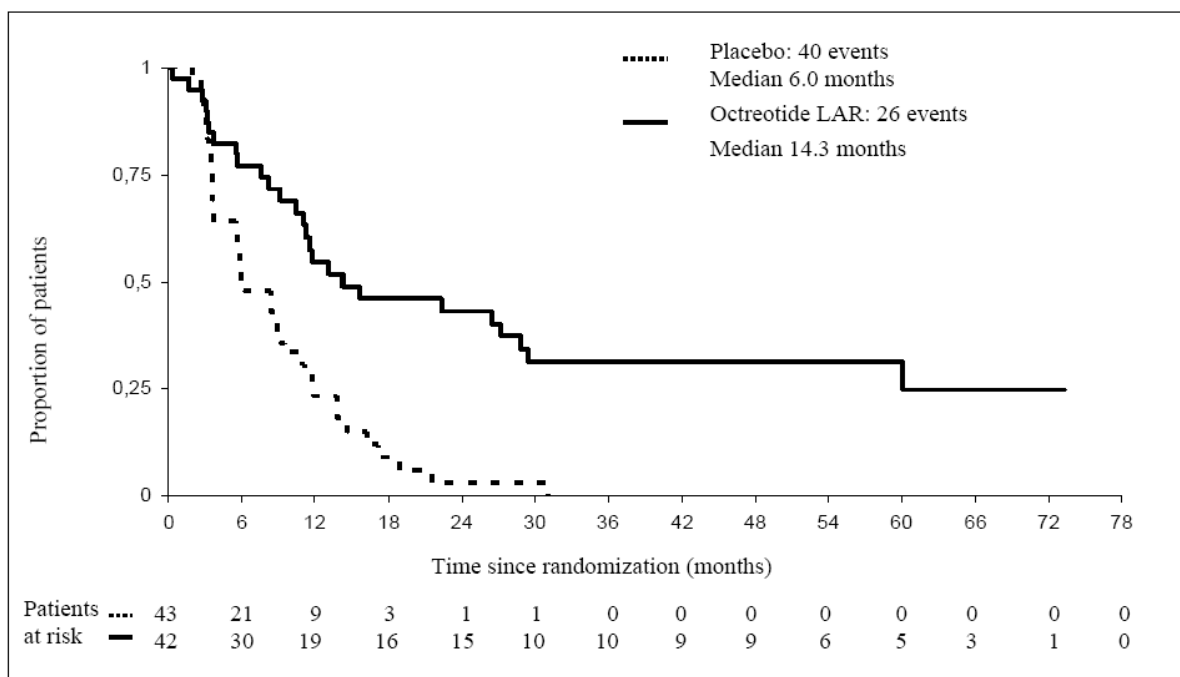
Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie van de tumor of tumor-gerelateerde sterfgevallen (TTP).

In de intent-to-treat analyse populatie (ITT) (alle gerandomiseerde patiënten), werden 26 en 41 progressies of tumor-gerelateerde sterfgevallen waargenomen in respectievelijk de Sandostatine LAR en placebo groepen (HR = 0,32; 95% CI, 0,19 tot 0,55; p-waarde = 0,000015).

In de conservatieve ITT (cITT) analyse populatie waarbij 3 patiënten bij randomisatie werden gecensureerd, werden 26 en 40 progressies of tumor-gerelateerde sterfgevallen waargenomen in respectievelijk de Sandostatine LAR en placebo groepen (HR = 0,34; 95% CI, 0,20 tot 0,59; p-waarde = 0,000072; figuur 1). De mediane tijd tot progressie van de tumor was 14,3 maanden (95% CI, 11,0 tot 28,8 maanden) in de Sandostatine LAR-groep en 6,0 maanden (95% CI, 3,7 tot 9,4 maanden) in de placebogroep.

In de per-protocol analyse populatie (PP) waarin additionele patiënten werden gecensureerd aan het einde van de studie therapie, progressie van de tumor of tumor-gerelateerde sterfgevallen werd waargenomen bij respectievelijk 19 en 38 Sandostatine LAR en placebo ontvangers (HR = 0,24; 95% CI, 0,13 tot 0,45; p-waarde = 0,000036).

Figuur 1 Kaplan-Meier schattingen van TTP vergelijken Sandostatine LAR met placebo (conservatieve ITT populatie)



Logrank test stratified by functional activity: P=0.000072, HR= 0.34 [95%-CI: 0.20–0.59]

Tabel 1 TTP resultaten door analyse van populaties

	TTP gebeurtenissen		Mediane TTP maanden [95% C.I.]		HR [95% C.I.] p-waarde*
	Sandostatine LAR	Placebo	Sandostatine LAR	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [95% CI, 0,19 tot 0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [95% CI, 11,0 tot 28,8]	6,0 [95% CI, 3,7 tot 9,4]	0,34 [95% CI, 0,20 tot 0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [95% CI, 0,13 tot 0,45] P =0,0000036

NR=not reported; HR=hazard ratio; TTP=time to tumor progression; ITT=intention to treat; cITT=conservative ITT; PP=per protocol
 *Logrank test gestratificeerd per functionele activiteit

Het effect van behandeling was vergelijkbaar bij patiënten met functioneel actieve (HR = 0,23; 95% CI, 0,09 tot 0,57) en inactieve tumoren (HR = 0,25; 95% CI, 0,10 tot 0,59).

De meerderheid van de patiënten in de PROMID studie was positief in de octreotidescan (76,2% en 72,1% in respectievelijk de Sandostatine LAR en placebo arm). In de Sandostatine LAR groep had 40,5% een carcinoid-syndroom, en in de placebo-groep was dit percentage 37,2. Op basis van de resultaten van de PROMID studie kan er geen conclusie getrokken worden met betrekking tot de rol van de octreotidescan inzake de besluitvorming Sandostatine LAR al of niet toe te passen. Na 6 maanden van behandeling, werd stabiele ziekte waargenomen bij 66% van de patiënten in de Sandostatine LAR-groep en 37% van de patiënten in de placebogroep.

Gebaseerd op het significante klinische voordeel van Sandostatine LAR waargenomen in deze vooraf geplande tussentijdse analyse, was de rekrutering gestopt.

De veiligheid van Sandostatine LAR in dit onderzoek was consistent met het eerder vastgestelde veiligheidsprofiel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na een enkele intramusculaire injectie van Sandostatine LAR wordt binnen 1 uur een piekwaarde in de serumconcentratie van octreotide bereikt, gevolgd door een progressieve afname tot niet detecteerbare octreotide waarden binnen 24 uur. Na de initiële piek blijft deze gedurende de daaropvolgende 7 dagen voor de meeste patiënten onder het therapeutisch niveau. Hierna stijgt de concentratie geleidelijk en bereikt rond dag 14 een therapeutische plateauconcentratie en blijft de daarop volgende 3 tot 4 weken redelijk stabiel. De piek die bereikt wordt op dag 1 is lager dan het niveau gedurende de plateaufase, en niet meer dan 0,5% van de totale geneesmiddelafgifte vindt plaats gedurende dag 1. Na dag 42 ongeveer neemt de octreotide concentratie langzaam af, overeenkomstig met de terminale degradatiefase van de polymeermatrix van de doseervorm.

Bij patiënten met acromegalie liggen de gemiddelde octreotide concentraties in de plateaufase op 358 ng/l, 926 ng/l en 1710 ng/l na een enkelvoudige injectie van respectievelijk 10 mg, 20 mg en 30 mg. De interindividuele variatie is echter groot. Steady-state octreotide concentraties worden bereikt na 3 injecties, indien gegeven met tussenpozen van 4 weken en liggen ongeveer een factor 1,6 tot 1,8 hoger en bedragen 1557 ng/l en 2384 ng/l voor respectievelijk 20 mg en 30 mg Sandostatine LAR na multiple injecties.

Bij patiënten met carcinoïde tumoren, namen de gemiddelde (en mediane) steady-state serumconcentraties van octreotide na multiple injecties van 10 mg, 20 mg en 30 mg Sandostatine LAR gegeven met tussenpozen van 4 weken eveneens lineair toe met de dosis en bedroegen respectievelijk 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l, en 3928 (3010) ng/l.

Er vindt geen verdere accumulatie van octreotide plaats dan te verwachten op basis van overlappende vrijgifte profielen, gedurende een periode van 28 maandelijks injecties met Sandostatine LAR.

Het farmacokinetische profiel van octreotide na injectie met Sandostatine LAR volgt het vrijgifte profiel en de biodegradatie van de polymeermatrix. Eenmaal vrijgekomen in de systemische circulatie verdeelt octreotide zich volgens de bekende farmacokinetische eigenschappen, zoals beschreven voor Sandostatine s.c.

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

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

Poeder voor suspensie voor injectie:

Poly (DL-lactide-co-glycolide); mannitol (E421)

Solvens:

Natriumcarboxymethylcellulose (E466); mannitol (E421); water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het poeder voor suspensie voor injectie is bedoeld voor éénmalige toediening en mag niet worden gemengd met andere vloeistoffen dan het bijgeleverde solvens. Derhalve zijn geen gegevens beschikbaar over verenigbaarheid met andere producten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2°C – 8°C (in de koelkast). Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht. Op de dag van injectie mag Sandostatine LAR beneden 25°C bewaard worden.

De suspensie dient echter pas vlak voor toediening bereid te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacon (5 ml) met poeder voor suspensie voor injectie. De flacon is voorzien van een met teflon bedekte rubberstop en verzegeld met een Al-sluiting.

Eén voorgevulde glazen injectiespuit met twee rubberen stoppers (één voor in de spuit en één op de zuiger), met solvens om te suspenderen.

2 naalden (40 mm, 19 gauge).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

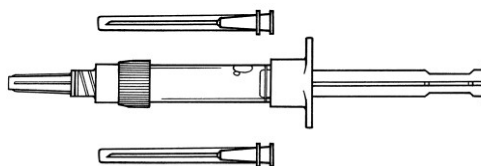
Instructies voor intramusculaire injectie van Sandostatine LAR

ALLEEN BESTEMD VOOR DIEPE INTRA-GLUTEALE INJECTIE

Inhoud:



Eén injectieflacon met Sandostatine LAR



Eén voorgevulde injectiespuit met solvens + twee naalden

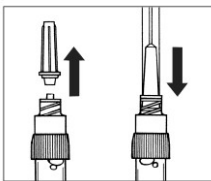
Volg de instructies die hieronder worden gegeven nauwkeurig op om te garanderen dat er volledige verzadiging is opgetreden van het poeder en dat dit uniform is gesuspendeerd vóór toediening van de i.m. injectie.

De Sandostatine LAR suspensie dient **direct** voorafgaand aan de toediening te worden bereid. Sandostatine LAR dient alléén te worden toegediend door een medisch geschoold persoon die er ervaring mee heeft.



Laat de injectieflacon met Sandostatine LAR en de injectiespuit met het solvens op kamertemperatuur komen.

Verwijder de aluminium sluiting van de injectieflacon met Sandostatine LAR poeder. Overtuig u ervan dat het poeder op de bodem van de injectieflacon ligt, door tegen de injectieflacon te tikken.



Verwijder de dop van de voorgevulde injectiespuit. Bevestig één van de bijgeleverde naalden op de voorgevulde injectiespuit.

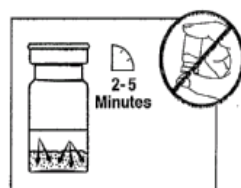


Desinfecteer de rubberstop van de injectieflacon met alcohol. Steek de naald door het midden van de rubberstop van de Sandostatine LAR injectieflacon.

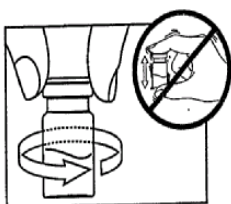


Spuit nu, zonder het Sandostatine LAR poeder op de bodem te verstoren of aan te raken, heel voorzichtig het solvens in de injectieflacon. Doe dit door het langzaam via de wand in de injectieflacon te laten lopen. Injecteer het solvens niet direct op het poeder.

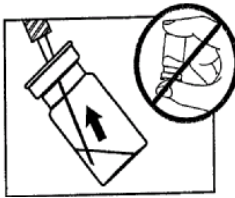
Trek de injectiespuit uit de injectieflacon.



Laat de injectieflacon rustig staan totdat het solvens het Sandostatine LAR poeder volledig bevochtigd heeft (ongeveer 2-5 minuten). Controleer, **zonder de injectieflacon om te keren**, het poeder op de wanden en de bodem van de injectieflacon. Wanneer er nog droge plekken voorkomen, dient men het bevochtigingsproces ongestoord te laten voortduren.

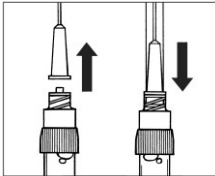


Zodra al het poeder bevochtigd is, moet de injectieflacon voorzichtig gezwenkt worden gedurende 30 tot 60 seconden totdat een gelijkmatige melkachtige suspensie is ontstaan. **De injectieflacon niet krachtig schudden** omdat dit kan leiden tot flocculatie van de suspensie, waardoor deze onbruikbaar wordt.

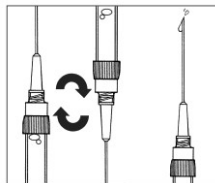


Steek onmiddellijk de naald opnieuw door de rubberstop, breng de injectieflacon onder een schuine hoek van ongeveer 45 graden, en zuig dan langzaam de inhoud van de injectieflacon op in de injectiespuit. **Keer de injectieflacon niet om** tijdens het vullen van de injectiespuit aangezien dit de hoeveelheid die kan worden opgezogen kan beïnvloeden.

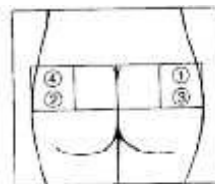
Het is normaal dat er een kleine hoeveelheid suspensie overblijft op de wanden en de bodem van de injectieflacon. Dit is een berekende overmaat.



Verwissel onmiddellijk de naald (is bijgeleverd).



De suspensie dient onmiddellijk na bereiding te worden toegediend. Keer de injectiespuit voorzichtig eenmaal om, totdat weer een gelijkmatige suspensie is verkregen. Verwijder aanwezige lucht uit de injectiespuit.



Desinfecteer de injectieplaats met alcohol.

Plaats de naald diep in de linker- of rechter bilspier. Zuig eerst op om er zeker van te zijn dat u geen bloedvat heeft geraakt. Injecteer dan langzaam i.m. middels diepe intragluteale injectie onder constante druk. Wanneer de naald blokkeert, bevestig dan een nieuwe naald van dezelfde diameter [1.1 mm, 19 gauge].

Sandostatine LAR dient slechts via een diepe intragluteale injectie te worden toegediend, nooit i.v. Wanneer een bloedvat geraakt is, dient u een nieuwe naald te bevestigen en een andere injectieplaats te kiezen.

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 18235 (10 mg), RVG 18236 (20 mg) en RVG 18237 (30 mg).

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

20 december 1995

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging van de tekst: 23 december 2011 betreft rubriek 4.1, 4.2, 5.1.