

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 10 mg octreotide (als octreotide acetaat)
Eén injectieflacon bevat 20 mg octreotide (als octreotide acetaat)
Eén injectieflacon bevat 30 mg octreotide (als octreotide acetaat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.
Poeder: wit tot wit met een gelige tint poeder.
Oplosmiddel voor suspensie voor injectie: heldere, kleurloze tot licht gele of bruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van patiënten met acromegalie, bij wie chirurgie niet geëigend of onvoldoende effectief is, of in de tussentijdse periode totdat radiotherapie volledig werkzaam is (zie rubriek 4.2).

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

Behandeling van patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of van onbekende primaire tumorlocatie waarbij herkomst van niet-middendarm locaties is uitgesloten.

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

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met de toediening van 20 mg Sandostatine LAR, met een interval van 4 weken gedurende 3 maanden. Patiënten die al worden behandeld met s.c. Sandostatine kunnen de behandeling met Sandostatine LAR beginnen op de dag na de laatste dosis van s.c. Sandostatine. Latere aanpassing van de dosering dient te worden gebaseerd op de serumconcentraties groeihormoon (GH) en *insulin-like growth factor 1*/somatomedine C (IGF-1), en klinische symptomen.

Voor patiënten bij wie, binnen deze periode van 3 maanden, klinische symptomen en biochemische parameters (GH, IGF-1) niet volledig onder controle zijn (GH-concentraties nog boven 2,5 microgram/l), kan de dosis worden verhoogd tot 30 mg per 4 weken. Indien na 3 maanden GH, IGF-1 en/of symptomen niet voldoende onder controle zijn bij een dosis van 30 mg, kan de dosis worden verhoogd tot 40 mg per 4 weken.

Bij patiënten met GH-concentraties die constant onder 1 microgram/l blijven, bij wie IGF-1-serumconcentraties genormaliseerd zijn en bij wie de meeste reversibele verschijnselen/klachten van acromegalie zijn verdwenen na 3 maanden behandeling met 20 mg, kan 10 mg Sandostatine LAR worden toegediend iedere 4 weken. Het is echter vooral in deze groep patiënten bij deze lage dosis van Sandostatine LAR raadzaam om adequate controle van serum-GH- en serum-IGF-1-concentraties en klinische verschijnselen/klachten nauwlettend te controleren.

Bij patiënten op een stabiele dosis van Sandostatine LAR dient elke 6 maanden het GH en de IGF-1 te worden bepaald.

Gastro-enteropancreatische endocriene tumoren

Behandeling van patiënten met symptomen die geassocieerd zijn met functionele gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren.

Het wordt aanbevolen om de behandeling te starten met de toediening van 20 mg Sandostatine LAR met een interval van 4 weken. Patiënten die al worden behandeld met s.c. Sandostatine dienen behandeld te blijven met de voorgaande effectieve dosis gedurende 2 weken na de eerste injectie met Sandostatine LAR.

Bij patiënten bij wie de symptomen en biologische markers goed onder controle zijn na 3 maanden behandeling, mag de dosis worden gereduceerd tot 10 mg Sandostatine LAR iedere 4 weken.

Bij patiënten bij wie de klachten slechts gedeeltelijk onder controle zijn na 3 maanden behandeling, mag de dosis worden verhoogd tot 30 mg Sandostatine LAR iedere 4 weken.

Op dagen waarop de symptomen die geassocieerd zijn met gastro-enteropancreatische tumoren kunnen toenemen tijdens de behandeling met Sandostatine LAR, wordt additionele toediening van s.c. Sandostatine aanbevolen met de dosis die gebruikt werd voor de start van de behandeling met Sandostatine LAR. Dit kan voornamelijk optreden in de eerste 2 maanden van de behandeling totdat therapeutische concentraties van octreotide worden bereikt.

Behandeling van patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of van onbekende primaire tumorlocatie waarbij herkomst van niet-middendarm locaties is uitgesloten

De aanbevolen dosis Sandostatine LAR is 30 mg toegediend iedere 4 weken (zie rubriek 5.1). Behandeling met Sandostatine LAR voor tumorcontrole dient te worden voortgezet in afwezigheid van tumorprogressie.

Behandeling van TSH-producerende adenomen

Behandeling met Sandostatine LAR dient te worden gestart met een dosis van 20 mg met een interval van 4 weken gedurende 3 maanden voordat men dosisaanpassing overweegt. De dosis wordt dan aangepast op basis van de TSH- en schildklierhormoonrespons.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis

Nierfunctiestoornis had geen invloed op de totale blootstelling (AUC) van octreotide bij s.c. toediening van Sandostatine. Daarom is er geen dosisaanpassing van Sandostatine LAR nodig.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

In een onderzoek met s.c. en i.v. toediening van Sandostatine werd aangetoond dat de eliminatiecapaciteit bij patiënten met levercirrose verminderd kan zijn, dit bleek niet bij patiënten met leververvetting. In bepaalde gevallen kan dosisaanpassing nodig zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Gebruik bij ouderen

In een onderzoek met s.c. toediening van Sandostatine was er geen dosisaanpassing noodzakelijk bij proefpersonen met een leeftijd van ≥ 65 jaar. Daarom is er geen dosisaanpassing van Sandostatine LAR nodig bij deze groep patiënten.

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik van Sandostatine LAR bij kinderen.

Wijze van toediening

Sandostatine LAR dient alleen via diepe intramusculaire injectie te worden toegediend. De locatie van herhaalde diepe intramusculaire injecties dient te worden afgewisseld tussen de linker en rechter gluteale spier (zie rubriek 6.6).

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 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).

Galblaas en gerelateerde gebeurtenissen

Cholelithiasis is een zeer vaak voorkomende gebeurtenis gedurende Sandostatine behandeling en kan geassocieerd zijn met cholecystitis en galwegdilataties (zie rubriek 4.8). Bovendien zijn gevallen van cholangitis gemeld als complicatie van cholelithiasis bij patiënten die Sandostatine LAR gebruiken in de postmarketingsetting. Ultrasoon onderzoek van de galblaas wordt aanbevolen voor de start van de behandeling en vervolgens ongeveer elke 6 maanden gedurende de behandeling met Sandostatine LAR.

Glucosemetabolisme

Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en de insuline-afgifte, kan

Sandostatine LAR de glucoseregulatie beïnvloeden. Postprandiale glucosetolerantie kan worden aangetast. Zoals gemeld bij patiënten die werden behandeld met s.c. Sandostatine, kan in sommige gevallen een toestand van aanhoudende hyperglykemie worden geïnduceerd als gevolg van chronische toediening. Hypoglykemie is ook gemeld.

Bij patiënten met bijkomend type-I-diabetes mellitus is het waarschijnlijk dat Sandostatine LAR de glucoseregulatie beïnvloed, waardoor de insulinebehoefte verminderd kan zijn. Bij niet-diabetici en type-II-diabetici met gedeeltelijk intacte insulinereserves, kan Sandostatine s.c. toediening leiden tot een toename in postprandiale glykemie. Het wordt daarom aanbevolen om de glucosetolerantie en de bloedglucoseverlagende behandeling te controleren.

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 op insuline, de graad en de duur van de hypoglykemie vergroten. Deze patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Voeding

Octreotide kan bij sommige patiënten de absorptie van voedingsvetten veranderen.

Verlaagde vitamine B12-spiegels en abnormale Schillingtests zijn waargenomen bij sommige patiënten die werden behandeld met octreotide. Controle van vitamine B12-spiegels wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Sandostatine LAR bij patiënten met een voorgeschiedenis van een vitamine B12-tekort.

Alveesklierfunctie:

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, opgezwete buik en gewichtsverlies. Bij symptomatische patiënten moeten screening en passende behandeling van PEI overeenkomstig klinische richtlijnen worden overwogen.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per injectieflacon, dat wil zeggen in wezen 'natrium-vrij'.

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 LAR gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

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

Octreotide 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 zijn analogen zoals octreotide binden competitief aan somatostatine-receptoren en kunnen de werkzaamheid van radioactieve somatostatine-analogen verstoren. De toediening van Sandostatine LAR dient te worden vermeden gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de toediening van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide, een radiofarmaceutisch middel dat zich bindt aan somatostatine-receptoren. Indien nodig kunnen patiënten worden behandeld met kortwerkende somatostatine-analogen tot 24 uur vóór de toediening van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide.

Na toediening van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide kan de behandeling met Sandostatine LAR binnen 4 tot 24 uur worden hervat en moet deze 4 weken vóór de volgende toediening van lutetium (^{177}Lu)-oxodotreotide opnieuw worden stopgezet.

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 werd 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 LAR 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 LAR.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of octreotide een effect heeft op de vruchtbaarheid. 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 het vermogen om machines te bedienen

Sandostatine LAR 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 LAR.

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 ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) zeer zelden ($< 1/10.000$), 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, schildklier-aandoening (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/overgevoelighedsreacties.
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

Van somastatineanalogen is aangetoond dat ze de contractiliteit van de galblaas remmen en de galsecretie te verminderen, wat kan leiden tot galblaas-abnormaliteiten of gruis. Ontwikkeling van galstenen is gerapporteerd in 15 tot 30% van de langetermijnontvangers van s.c. Sandostatine. De incidentie in de algemene populatie (leeftijd 40 tot 60 jaar) is 5 tot 20%. Langetermijnblootstelling van patiënten met acromegalie of gastro-enteropancreatische tumoren aan Sandostatine LAR suggereert dat behandeling met Sandostatine LAR de incidentie van het ontstaan van galstenen niet verhoogd vergeleken met de behandeling met Sandostatine s.c..

Als galstenen zich toch voordoen, zijn ze meestal asymptomatisch. Symptomatische galstenen moeten worden behandeld, hetzij door een oplossende therapie met galzuren of door een operatie.

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

Overgevoeligheid en anafylactische reacties

Overgevoeligheid en allergische reacties zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring. Wanneer deze zich voordoen, betreffen ze meestal de huid, zelden de mond en luchtwegen. Geïsoleerde gevallen van anafylactische shock zijn gemeld.

Injectieplaatsreacties

Reacties gerelateerd aan de injectieplaats zoals pijn, roodheid, bloeding, jeuk, zwelling of verharding werden vaak gemeld bij patiënten die Sandostatine LAR kregen, maar deze gebeurtenissen vereisten in het merendeel van de gevallen geen klinische interventie.

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. werden behandeld.

Hartaandoeningen

Bradycardie is een vaak voorkomende bijwerking van somostatineanalogen. In zowel acromegalie- als carcinoidsyndroompatiënten 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 octreotideacetaat is niet vastgesteld, omdat veel van deze patiënten onderliggende hartaandoeningen hebben (zie rubriek 4.4).

Trombocytopenie

Trombocytopenie is gemeld tijdens de postmarketingervaring, vooral gedurende de behandeling van Sandostatine (i.v) bij patiënten met levercirrose en tijdens behandeling met Sandostatine LAR. Dit is reversibel 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een beperkt aantal gevallen van accidentele overdosering van Sandostatine LAR zijn gemeld. 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. Deze doses werden over het algemeen goed verdragen, maar de volgende bijwerkingen zijn gemeld: vaak urineren, vermoeidheid, depressie, angst en gebrek aan concentratie.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Somatostatine en analogen, ATC-code: H01CB02

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 insulineafgifte dan somatostatine, met een grotere selectiviteit voor GH- en glucagononderdrukking.

Bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat octreotide, zoals somatostatine, zorgt voor remming van:

- de afgifte van GH gestimuleerd door arginine, lichaamsbeweging en insulinegeïnduceerde hypoglykemie,
- postprandiale afgifte van insuline, glucagon, gastrine, andere peptiden van het endocriene GEP-systeem, argininegestimuleerde afgifte van insuline en glucagon,
- door *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) gestimuleerde afgifte van schildklierstimulerend

hormoon (TSH).

In tegenstelling tot somatostatine, heeft octreotide een grotere 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 zorgt Sandostatine LAR, een galenisch preparaat van octreotide voor herhaalde toediening met een interval van 4 weken, voor consistente en therapeutische octreotideserumconcentraties wat zorgt voor consistente verlaging van GH- en normalisering van IGF-1-serumconcentraties bij de meeste patiënten. Bij de meeste patiënten vermindert Sandostatine LAR de klinische symptomen van de ziekte aanzienlijk, zoals hoofdpijn, transpiratie, paresthesie, vermoeidheid, osteoartralgie en carpaletunnelsyndroom. Behandeling met Sandostatine LAR leidde bij niet eerder behandelde acromegaliepatiënten met een GH producerend hypofyseadenoom tot een afname van de tumorgrootte van >20% bij een aanzienlijk deel (50%) van de patiënten.

Bij individuele patiënten met GH-producerende hypofyseadenoom, werd gemeld dat Sandostatine LAR (voorafgaand aan de operatie) tot verkleining van de tumor leidde. Een operatie dient echter niet te worden uitgesteld.

Voor 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. Het effect van octreotide bij verschillende typen gastro-enteropancreatische tumoren is 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 octreotide 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 octreotide leidt in de meeste gevallen tot een aanzienlijke verbetering van het necrolytisch migrerend erytheem, dat kenmerkend is voor deze aandoening. Het effect van octreotide 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. Octreotide leidt tot vermindering van diarree bij patiënten die daar last van hebben en zodoende tot gewichtstoename. Hoewel toediening van octreotide vaak resulteert in een onmiddellijke verlaging van de glucagonplasmaspiegels, blijft deze verlaging in het algemeen 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 LAR 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 octreotide leidt tot een afname van circulerend immunoreactief insuline. Bij patiënten met operabele tumoren kan octreotide 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.

Gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of van onbekende primaire tumorlocatie waarbij niet-middendarmlocaties van oorsprong zijn uitgesloten

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

85 patiënten werden gerandomiseerd om elke 4 weken Sandostatine LAR 30 mg te krijgen (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.

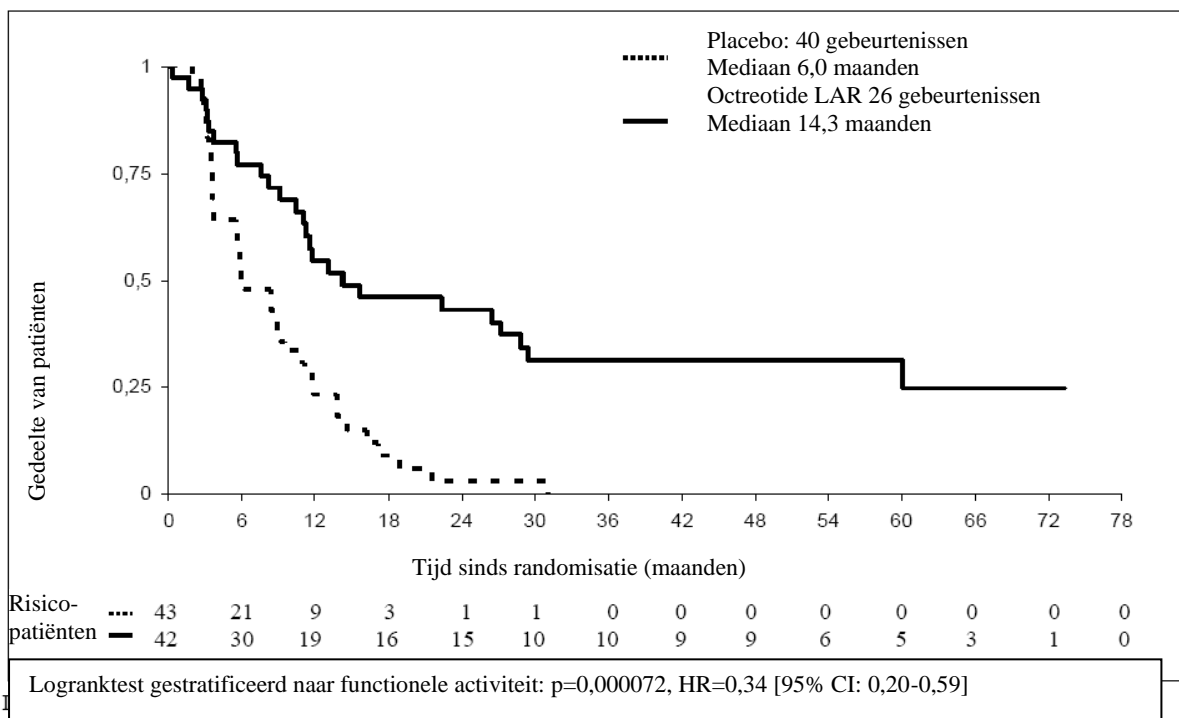
Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie van de tumor of tumor-gerelateerde sterfte (TTP).

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

In de conservatieve ITT (cITT) analysepopulatie waarbij 3 patiënten bij randomisatie werden gecensureerd, werden 26 en 40 progressies of tumor-gerelateerde sterfgevallen waargenomen in respectievelijk de Sandostatine LAR- en placebogroepen (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 (PP) analysepopulatie waarin additionele patiënten werden gecensureerd aan het einde van de studiebehandeling, werden progressie van de tumor of tumor-gerelateerde sterfgevallen 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 van Sandostatine LAR vergeleken met placebo (conservatieve ITT-populatie)



Tabel 3 TTP-resultaten naar analysepopulaties

	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=niet gerapporteerd; HR=hazard ratio; TTP=tijd tot tumorprogressie; ITT=intention to treat; cITT=conservatieve ITT; PP=per protocol
*Logranktest gestratificeerd naar 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).

Na 6 maanden van behandeling, werd stabiele ziekte waargenomen bij 67% 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, werd de rekrutering gestopt.

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

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

Van Sandostatine LAR, één i.m. injectie elke 4 weken, werd aangetoond dat het verhoogde schildklierhormonen onderdrukt, TSH normaliseert en de klinische verschijnselen en klachten van hyperthyroïdie bij patiënten met TSH-producerende adenomen verbetert. Het behandelingseffect van Sandostatine LAR werd statistisch significant na 28 dagen in vergelijking met de uitgangswaarde en het behandelingsvoordeel bleef tot 6 maanden aanhouden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na enkelvoudige i.m. injecties van Sandostatine LAR wordt binnen 1 uur een voorbijgaande initiële piekwaarde in de serumconcentratie van octreotide bereikt, gevolgd door een progressieve afname tot niet detecteerbare octreotidewaarden binnen 24 uur. Na deze initiële piek op dag 1, blijft octreotide gedurende de daaropvolgende 7 dagen voor de meeste patiënten onder het therapeutisch niveau. Hierna stijgt de octreotideconcentratie weer geleidelijk en bereikt rond dag 14 een plateauconcentratie en blijft de daarop volgende 3 tot 4 weken redelijk stabiel. Het piekniveau gedurende dag 1 is lager dan het niveau gedurende de plateaufase en niet meer dan 0,5% van de totale geneesmiddelfgifte vindt plaats gedurende dag 1. Na ongeveer dag 42 neemt de octreotideconcentratie langzaam af, gelijktijdig met de terminale degradatiefase van de polymeermatrix van de toedieningsvorm.

Bij patiënten met acromegalie bedragen de octreotideconcentraties in de plateaufase na enkelvoudige doses van 10 mg, 20 mg en 30 mg van Sandostatine LAR respectievelijk 358 ng/l, 926 ng/l en 1.710 ng/l. Steady-state octreotideserumconcentraties, bereikt na 3 injecties met een interval van 4 weken, liggen ongeveer een factor 1,6 tot 1,8 hoger en bedragen 1.557 ng/l en 2.384 ng/l na meerdere injecties van respectievelijk 20 mg en 30 mg Sandostatine LAR.

Bij patiënten met carcinoïde tumoren namen de gemiddelde (en mediane) steady-state serumconcentraties van octreotide na meerdere injecties van 10 mg, 20 mg en 30 mg Sandostatine LAR gegeven met een interval van 4 weken eveneens lineair toe met de dosis en bedroegen respectievelijk 1.231 (894) ng/l, 2.620 (2.270) ng/l en 3.928 (3.010) ng/l.

Er vindt niet meer accumulatie van octreotide plaats dan wat te verwachten is op basis van overlappende afgifteprofielen, gedurende een periode van maximaal 28 maandelijks injecties met Sandostatine LAR.

Het farmacokinetisch profiel van octreotide na injectie met Sandostatine LAR volgt het afgifteprofiel en de biodegradatie van de polymeermatrix. Eenmaal vrijgekomen in de systemische circulatie verdeelt octreotide zich volgens de bekende farmacokinetische eigenschappen, zoals beschreven voor s.c. toediening. Het steady-state verdelingsvolume van octreotide bedraagt 0,27 l/kg lichaamsgewicht en de totale lichaamsklaring bedraagt 160 ml/min. De plasma-eiwitbinding bedraagt 65% en in wezen is er geen geneesmiddel gebonden aan bloedcellen.

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 7 tot 17 jaar met hypothalamische obesitas die eenmaal per maand 40 mg Sandostatine LAR kregen, toonden farmacokinetische gegevens met beperkte bloedafname gemiddelde octreotidedalplasmaconcentraties aan van 1.395 ng/l na de eerste injectie en 2.973 ng/l bij steady-state. Een hoge interindividuele variabiliteit werd waargenomen.

Steady-state octreotidedalconcentraties waren niet gecorreleerd aan leeftijd en BMI, maar matig gecorreleerd aan lichaamsgewicht (52,3-133 kg) en er was een significant verschil tussen mannelijke en vrouwelijke patiënten namelijk ongeveer 17% hoger bij vrouwelijke patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit dieronderzoek naar acute toxiciteit, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit bleken geen specifieke veiligheidsproblemen voor 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. Enige vertraging van de fysiologische groei werd vastgesteld bij de nakomelingen van ratten, 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder (Injectieflacon):
Poly (DL-lactide-co-glycolide)
Mannitol (E421)

Oplosmiddel (Voorgevulde injectiespuit):
Natriumcarboxymethylcellulose (E466)
Mannitol (E421)
Poloxameer 188
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Het product mag na reconstitutie niet worden bewaard (moet meteen 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.
Op de dag van injectie mag Sandostatine LAR beneden 25°C bewaard worden.
Voor bewaarcondities na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eenheidsverpakking met daarin een 6 ml glazen injectieflacon met rubberstop (broombutyl rubber), afgesloten met een aluminium verzegeling, met poeder voor suspensie voor injectie en een 3 ml kleurloze voorgevulde glazen injectiespuit met stopper (chlorbutyl rubber) op voorkant en zuiger, met 2 ml oplosmiddel, verpakt in een afgesloten blister samen met een injectieflaconadapter en een veiligheidsnaald.

Meervoudige verpakking van 3 eenheidsverpakkingen, elke eenheidsverpakking bevat: een 6 ml glazen injectieflacon met rubber stop (broombutyl rubber), afgesloten met een aluminium verzegeling, met poeder voor suspensie voor injectie en een 3 ml kleurloze voorgevulde glazen injectiespuit met

stopper (chlorobutyl rubber) op voorkant en zuiger, met 2 ml oplosmiddel, verpakt in een afgesloten blister samen met een injectieflaconadapter en een veiligheidsnaald.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

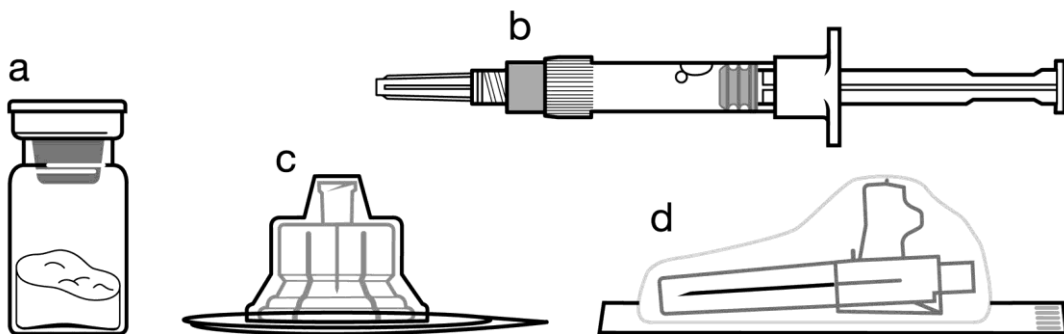
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Instructies voor bereiding en intramusculaire injectie van Sandostatine LAR

ALLEEN BESTEMD VOOR DIEPE INTRA-MUSCULAIRE INJECTIE

Inhoud van de injectie set:



- a** Eén injectieflacon met Sandostatine LAR poeder
- b** Eén voorgevulde injectiespuit met oplosmiddel voor reconstitutie
- c** Eén injectieflaconadapter voor reconstitutie van het geneesmiddel
- d** Eén veiligheidsnaald voor injectie

Volg de instructies die hieronder worden gegeven nauwkeurig op om een goede reconstitutie te garanderen vóór toediening van de diepe intramusculaire injectie.

Er zijn 3 kritische stappen in de reconstitutie van Sandostatine LAR. **Het niet opvolgen van deze stappen kan ertoe leiden dat het geneesmiddel niet op de juiste wijze wordt afgeleverd.**

- **De injectie set moet op kamertemperatuur komen.** Verwijder de injectieset uit de koelkast en laat de set bij kamertemperatuur gedurende ten minste 30 minuten staan vóór reconstitutie, maar niet langer dan 24 uur.
- Na toevoeging van het oplosmiddel voor reconstitutie, laat de injectieflacon 5 minuten staan om **zeker te zijn dat het poeder volledig verzadigd is.**
- Na verzadiging, **schud de injectieflacon rustig** in horizontale richting gedurende ten minste 30 seconden **totdat een gelijkmatige suspensie is ontstaan.** De Sandostatine LAR suspensie dient **direct** voorafgaand aan de toediening te worden bereid.

Sandostatine LAR dient alléén te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die er ervaring mee heeft.

Stap 1

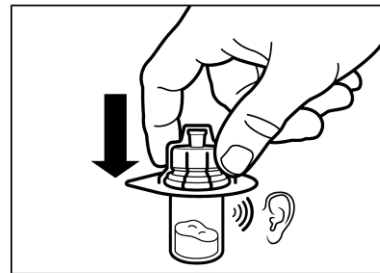
- Haal de Sandostatine LAR injectie set uit de gekoelde opslag.
LET OP: Het is essentieel om de reconstitutie pas te starten nadat de injectiekit op kamertemperatuur is. Laat de set bij kamertemperatuur gedurende ten minste 30 minuten staan vóór reconstitutie, maar niet langer dan 24 uur.

Opmerking: De injectieset kan opnieuw worden gekoeld indien nodig.



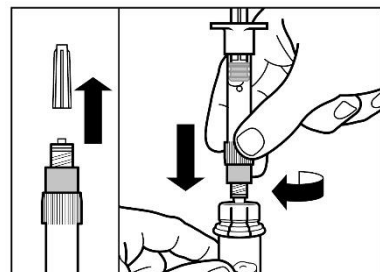
Stap 2

- Verwijder de plastic dop van de injectieflacon en maak de rubberstop van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje.
- Verwijder de verpakingsfolie van de injectieflaconadapter verpakking, maar verwijder de injectieflaconadapter NIET uit de verpakking.
- Met behulp van de injectieflaconadapter verpakking, plaatst u de injectieflaconadapter op de injectieflacon en drukt u deze volledig naar beneden totdat deze vastzit, wat bevestigd wordt door een hoorbare “klik”.
- Til de verpakking met een verticale beweging van de injectieflaconadapter.

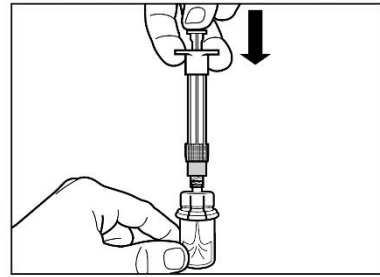


Stap 3

- Verwijder de beschermkap van de met oplosmiddel voorgevulde injectiespuit en schroef de injectiespuit op de injectieflaconadapter.



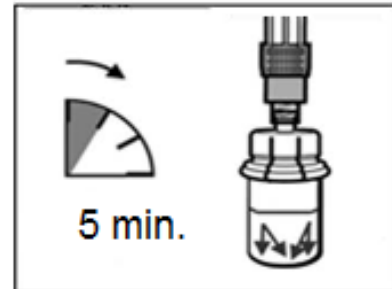
- Duw langzaam de zuiger geheel naar beneden totdat alle oplosmiddel in de injectieflacon zit.



Stap 4

LET OP: Het is essentieel dat u de injectieflacon 5 minuten laat staan om er zeker van te zijn dat het oplosmiddel het poeder volledig heeft verzadigd.

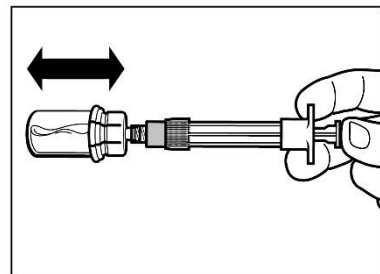
Opmerking: het is normaal als de staaf van de zuiger naar boven beweegt, aangezien er een lichte overdruk in de injectieflacon aanwezig kan zijn.



- Zorg er nu voor dat de patiënt klaar is voor de injectie.

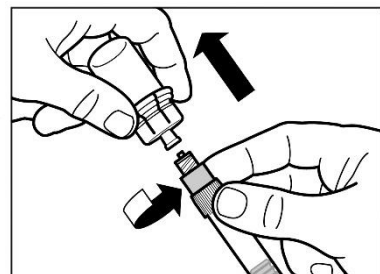
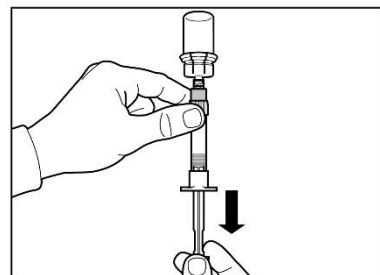
Stap 5

- Na de verzadigingsperiode, zorg ervoor dat de zuiger helemaal terug in de injectiespuit wordt gedrukt.
LET OP: Houd de zuiger ingedrukt en schud de injectieflacon rustig in een horizontale richting gedurende minimaal 30 seconden totdat het poeder volledig is gesuspenderd (melkachtige gelijkmatige suspensie).
Herhaal het rustige schudden nogmaals gedurende 30 seconden als het poeder niet helemaal is gesuspenderd.



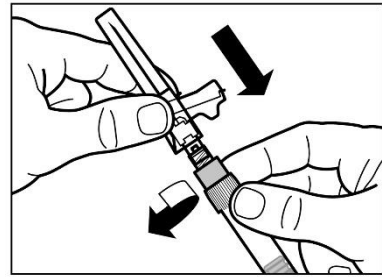
Stap 6

- Draai de injectiespuit en de injectieflacon ondersteboven en trek langzaam de zuiger uit totdat de gehele inhoud van de injectieflacon in de injectiespuit zit.
- Schroef de injectiespuit van de injectieflaconadapter.

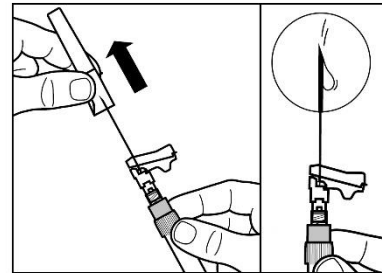


Stap 7

- Schroef de veiligheidsnaald voor injectie op de injectiespuit.

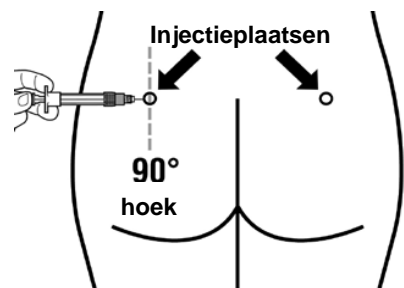


- Wanneer onmiddellijke toediening is vertraagd, kunt u de spuit voorzichtig schudden om een melkachtige gelijkmatige suspensie te verzekeren.
- Ontsmet de injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Trek de beschermende kap in een rechte lijn van de naald af.
- Tik zachtjes tegen de spuit om zichtbare luchtbellen naar de bovenkant van de injectiespuit te verplaatsen, verdrijf de luchtbellen daarna uit de injectiespuit.
- Ga **onmiddellijk** verder naar Stap 8 voor toediening aan de patiënt. Vertraging kan leiden tot sedimentatie.



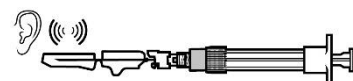
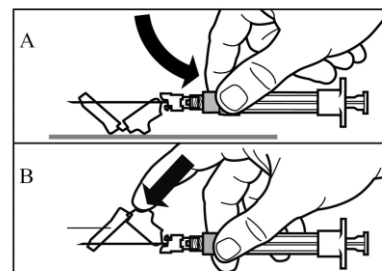
Stap 8

- Sandostatine LAR dient slechts via een diepe intramusculaire injectie te worden toegediend, **NOOIT intraveneus**.
- Plaats de naald diep in de linker- of rechter bilspier onder een hoek van 90° met de huid.
- Zuig eerst op om er zeker van te zijn dat u geen bloedvat heeft geraakt (herpositioneer als u een bloedvat heeft geraakt).
- Duw langzaam op de zuiger totdat de injectiespuit leeg is. Verwijder de naald uit de injectieplaats en activeer het veiligheidsmechanisme (zoals beschreven bij **stap 9**).



Stap 9

- Activeer het veiligheidssysteem van de naald via een van de 2 getoonde methodes:
 - ofwel druk het scharnierende deel van de beschermkap naar beneden op een harde ondergrond (figuur A)
 - of duw het scharnier naar voren met uw vinger (figuur B).
- Een hoorbare "klik", bevestigt de juiste activering.
- Verwijder direct de injectienaald (in een goedgekeurde container voor scherpe voorwerpen).



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

Novartis Pharma B.V.

Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

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

Sandostatine LAR 10 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie	RVG 18235
Sandostatine LAR 20 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie	RVG 18236
Sandostatine LAR 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie	RVG 18237

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 1995

Datum van laatste verlenging: 20 december 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 4.4: 17 september 2021

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).