

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Octreotide Bendalis 0,05 mg/ml, oplossing voor injectie
Octreotide Bendalis 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie
Octreotide Bendalis 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie
Octreotide Bendalis 0,2 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Octreotide 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml

Elk ampul bevat 1 ml octreotide acetaat, overeenkomend met 0,05 mg 0,1 mg en 0,5 mg octreotide.

Octreotide 0,2 mg/ml

Elke injectieflacon bevat 5 ml octreotide acetaat, overeenkomend met 0,2 mg (= 1 mg/ 5 ml) octreotide.

Octreotide Bendalis 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

Heldere en kleurloze oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Octreotide Bendalis is geen anti-tumorthérapie en is niet curatief bij deze patiënten.

Preventie van complicaties na pancreaschirurgie.

Acute behandeling van bloedende oesophagusvarices bij patiënten met cirrhose om bloedingen te stoppen of herbloedingen te voorkomen. Octreotide Bendalis moet in combinatie met een geëigende therapie, zoals endoscopische sclerotherapie, worden gebruikt.

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

- als secretie niet is genormaliseerd na chirurgie en/of radiotherapie;

- bij patiënten bij wie chirurgie niet geschikt is;
- bij bestraalde patiënten, totdat radiotherapie effectief is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Acromegalie

Initieel 0,05-0,1 mg per subcutane (s.c.) injectie elke 8 of 12 uur.

Aanpassing van de dosering dient te worden gebaseerd op de maandelijkse beoordeling van GH en IGF-1-spiegels (doel: GH < 2,5 ng/mL; IGF-1 binnen het normale bereik), klinische symptomen en van de verdraagbaarheid. Bij de meeste patiënten zal de optimale dagelijkse dosis 0,3 mg zijn. Een maximale dosis van 1,5 mg per dag mag niet worden overschreden. Bij patiënten op een stabiele dosis van Octreotide Bendalis dient men elke 6 maanden de GH te bepalen.

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

Gastro-enteropancreatische endocriene tumoren

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

Wanneer bij carcinoïd tumoren binnen 1 week na het begin van de behandeling met de maximaal verdraagbare dosering geen positieve respons optreedt, dient de behandeling te worden gestopt.

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

Bloedende gastro-oesofageale varices

25 µg/uur gedurende 5 dagen als een continue intraveneuze (i.v.) infusie. Octreotide Bendalis kan verdund in fysiologische zoutoplossing worden gebruikt.

Bij patiënten met cirrose met bloedende gastro-oesofageale varices, werd Octreotide Bendalis goed verdragen bij continue i.v. doses van maximaal 50 µg/uur gedurende 5 dagen.

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

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

Gebruik bij ouderen

Er is geen bewijs van verminderde tolerantie of gewijzigde doseringsvereisten bij met Octreotide Bendalis behandelde oudere patiënten.

Gebruik bij kinderen

Ervaring met Octreotide Bendalis bij kinderen is beperkt.

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Gebruik bij patiënten met nierenfunctiestoornis

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één 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 reductie in groeihormoon (GH) spiegels en normalisatie van de concentratie van *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.

Cardiovasculaire voorvallen

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

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

Galblaas en gerelateerde gebeurtenissen

Octreotide remt de secretie van cholecystokinine, wat resulteert in een verminderde contractiliteit van de galblaas en een verhoogd risico op gruis- en steenvorming. De incidentie van de ontwikkeling van galstenen bij behandeling met Octreotide Bendalis schat men tussen 15 – 30 %. De incidentie in de gehele populatie is 5 tot 20 %. Ultrasoon onderzoek van de galblaas voor de start van de behandeling en vervolgens ongeveer elke 6 tot 12 maanden tijdens de behandeling met Octreotide Bendalis wordt daarom aanbevolen. De aanwezigheid van galstenen bij met Octreotide Bendalis behandelde patiënten is grotendeels asymptomatisch; symptomatische stenen moeten worden behandeld, hetzij door een oplossende therapie met galzuren of door een operatief.

Endocriene GEP-tumoren

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

Glucosemetabolisme

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

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

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

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

Oesofagusvarices

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

Toedieningsplaatsstoornissen

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

Voeding

Bij sommige patiënten kan octreotide de absorptie van voedingsvetten veranderen.

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

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 Octreotide gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen van insuline en antidiabetica kunnen nodig zijn wanneer Octreotide 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 CYP 3A4 en die een lage therapeutische index hebben (bijv. kinidine terfenadine), met voorzichtigheid te worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van octreotide bij zwangere vrouwen en in ongeveer een derde van de gevallen zijn de zwangerschapsuitkomsten niet bekend. De meerderheid van de meldingen werd ontvangen na postmarketing gebruik van octreotide en meer dan 50% van het aantal blootgestelde zwangerschappen werden gemeld bij patiënten met acromegalie. 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 Octreotide Bendalis 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 Octreotide Bendalis.

Vruchtbaarheid

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

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

Octreotide Bendalis 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 Octreotide Bendalis.

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, cholelithiasis, 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, schildklierdisfunctie (bijv. verlaagd TSH, verlaagd totaal T4 en verlaagd vrij T4).
Lever- en galaandoeningen	
Zeer vaak:	Cholelithiasis.
Vaak:	Cholecystitis, galgruis, hyperbilirubinemie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hyperglykemie.
Vaak:	Hypoglykemie, verstoorde glucosetolerantie, anorexie.
Soms:	Dehydratie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Injectieplaatsreacties
Vaak:	Astenie
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

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

In zeldzame gevallen kunnen gastro-intestinale bijwerkingen lijken op acute intestinale obstructie, met progressieve opgezetten 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.

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

Injectieplaatsreacties

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Pancreasenzymen

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

Hartaandoeningen

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

4.9 Overdosering

Atrioventriculaire blokkades (waaronder volledig atrioventriculair blok) werden gemeld bij patiënten die 100 microgram/uur als continue infusie kregen en/of die octreotide intraveneus als bolus (50 microgram bolus gevolgd door 50 microgram/uur continue infusie) kregen.

Een beperkt aantal accidentele overdoseringen van Octreotide bij volwassenen en kinderen zijn gemeld. Bij volwassenen varieerden de doses van 2400-6000 microgram/dag, via continue infusie (100-250 microgram/uur) of subcutaan (1500 microgram driemaal daags) toegediend. De gemelde bijwerkingen waren aritmie, hypotensie, hartstilstand, cerebrale hypoxie, pancreatitis, hepatitis steatose, diarree, zwakte, lusteloosheid, gewichtsverlies, hepatomegalie, en lactatacidose.

Bij kinderen varieerden de doses van 50-3.000 microgram/dag via continue infusie (2,1-500 microgram/uur) of subcutaan (50-100 microgram) toegediend. De enige gemelde bijwerking was een milde hyperglykemie.

Er zijn geen onverwachte bijwerkingen gemeld bij kankerpatiënten die Octreotide-doses van 3.000-30.000 microgram/dag in verdeelde doses subcutaan kregen toegediend.

De behandeling van overdosering is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

Bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat Octreotide Bendalis zorgt voor remming van:

- de afgifte van GH gestimuleerd door arginine, lichaamsbeweging en insuline geïnduceerde hypoglykemie.
- postprandiale afgifte van insuline, glucagon, gastrine, andere peptiden van het endocriene GEP-systeem en arginine gestimuleerde afgifte van insuline en glucagon.
- door *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 verlaagt octreotide plasmaspiegels van GH en IGF-1. Een GH-reductie van 50 % of meer treedt op in maximaal 90% van de patiënten en een reductie van serum-GH tot <5 ng/ml wordt in ongeveer de helft van de gevallen bereikt. Bij de meeste patiënten vermindert Octreotide de klinische symptomen van de ziekte aanzienlijk, zoals hoofdpijn, zwelling van de huid en weke delen, hyperhidrosis, artralgie en paresthesie. Bij patiënten met een groot hypofyseadenoom kan behandeling met Octreotide leiden tot afname van de tumorgrootte.

Bij patiënten met functionele tumoren van het endocriene GEP-systeem, wijzigt Octreotide, vanwege zijn gevarieerde endocriene effecten, een aantal klinische kenmerken. Klinische verbetering en symptomatisch voordeel treden op bij patiënten die nog symptomen hebben die verband houden met hun tumoren ondanks eerdere therapieën, die kunnen bestaan uit een operatie, embolisatie van de leverslagader en diverse chemokuren bijv. streptozocine en 5-fluoro-uracil.

De effecten van Octreotide bij verschillende typen tumoren zijn als volgt:

Carcinoïden

De toediening van octreotide kan leiden tot verbetering van de symptomen, in het 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-hydroxyindolazijnzuur 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 plasmaglucagonspiegels, blijft deze verlaging meestal niet gehandhaafd bij een langdurige behandeling, ondanks de aanhoudende 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.

Octreotide 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, welke echter van korte duur kan zijn (ongeveer 2 uur). Bij patiënten met operabele tumoren kan octreotide helpen om pre-operatief de normoglykemie te herstellen en te handhaven. Bij patiënten met inoperabele benigne of maligne tumoren kan de bloedsuikercontrole worden verbeterd zelfs zonder gelijktijdige aanhoudende afname van de hoeveelheid insuline in de circulatie.

Complicaties na pancreaschirurgie

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

Bloedende gastro-oesofagealevarices

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

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Eliminatie

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

Speciale patiëntenpopulatie

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

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

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 bij mensen.

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

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

Carcinogeniteit/chronische toxiciteit

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Alle sterktes:

melkzuur (E270),
mannitol (E421),
natriumwaterstofcarbonaat (E500),
water voor injectie.

0,2 mg/ml 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

Octreotide Bendalis 0,05 mg/ml: 54 maanden
Octreotide Bendalis 0,1 mg/ml: 54 maanden

Octreotide Bendalis 0,5 mg/ml: 54 maanden

Octreotide Bendalis 0,2 mg/ml: 30 maanden

Octreotide Bendalis (octreotide acetaat) is fysisch en chemisch stabiel gedurende 24 uur in steriele fysiologisch zoutoplossingen of steriele oplossingen van dextrose (glucose) 5 % in water. 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bij langdurige bewaring moeten Octreotide Bendalis ampullen en injectieflacons in de oorspronkelijke verpakking bij een temperatuur van 2 – 8°C bewaard worden.
Niet invriezen.

Bij dagelijks gebruik kunnen de ampullen en injectieflacons gedurende maximaal 2 weken, maar niet boven 25 °C bewaard worden.

Octreotide Bendalis 0,05 mg/ml, Octreotide Bendalis 0,1 mg/ml, Octreotide Bendalis 0,5 mg/ml – oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v. infusie)
Rest na openen weggooien!

Octreotide Bendalis 0,2 mg/ml – oplossing voor injectie (s.c.) of concentraat voor oplossing voor infusie (i.v. infusie)

Na openen twee weken houdbaar.

Ter bescherming tegen licht in de buitenverpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Octreotide Bendalis 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml en 0,5 mg/ml
Kleurloze glazen ampullen (type 1), in kartonnen doosje.

Octreotide Bendalis 0,2 mg/ml
Kleurloze glazen injectieflacon (type 1), in kartonnen doosje.

Verpakkingsgroottes:

Octreotide Bendalis 0,05 mg: doosjes met 1 en 5 ampullen van 1 ml.

Octreotide Bendalis 0,1 mg: doosjes met 1 en 5 ampullen van 1 ml.

Octreotide Bendalis 0,5 mg: doosjes met 1 en 5 ampullen van 1 ml.

Octreotide Bendalis 0,2 mg: doosjes met 1 en 5 injectieflacons van 5 ml.

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 de injectie geleidelijk op kamertemperatuur te brengen. Meerdere injecties met korte intervallen op dezelfde plaats moeten vermeden worden.

Ampullen dienen net voor toediening geopend te worden, en de overgebleven vloeistof die 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.

Intraveneuze infusen dienen bij voorkeur te worden bereid met de oplossing uit een ampul, niet uit een injectieflacon." De injectieflacon bevat een conserveermiddel, dat bij voorkeur niet intraveneus moet worden toegediend

In die gevallen waar Octreotide Bendalis 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. Octreotide Bendalis is ook in lagere concentraties gebruikt voor infusie.

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

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

Bendalis GmbH
Keltenring 17
D-82041 Oberhaching
Duitsland

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

Octreotide Bendalis 0,05 mg/ml, oplossing voor injectie, RVG 33390
Octreotide Bendalis 0,1 mg/ml, oplossing voor injectie, RVG 33391
Octreotide Bendalis 0,5 mg/ml, oplossing voor injectie, RVG 33392
Octreotide Bendalis 0,2 mg/ml, oplossing voor injectie, RVG 33798

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 mei 2012

Datum van Hernieuwing van de Vergunning: 30 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 3 april 2025.