1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandostatine Long Acting Repeatable 20 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Sandostatine Long Acting Repeatable 30 mg, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon Sandostatine Long Acting Repeatable, poeder voor suspensie voor injectie, bevat octreotide acetaat, overeenkomend met 20 / 30 mg octreotide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Poeder: wit tot witgelig getint poeder
Oplossing voor suspensie voor injectie: heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine 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 Long Acting Repeatable, met een interval van 4 weken gedurende 3 maanden. Patiënten die al

worden behandeld met s.c. Sandostatine kunnen de behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable worden toegediend iedere 4 weken. Het is echter vooral in deze groep patiënten bij deze lage dosis van Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable dient elke 6 maanden het GH en de IGF-1 te worden bepaald.

<u>*Gastro-enteropancreatische endocriene tumoren*</u>
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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable.

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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable iedere 4 weken.

Op dagen waarop de symptomen die geassocieerd zijn met gastro-enteropancreatische tumoren kunnen toenemen tijdens de behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable, wordt additionele toediening van s.c. Sandostatine aanbevolen met de dosis die gebruikt werd voor de start van de behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable. 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 Long Acting Repeatable is 30 mg toegediend iedere 4 weken (zie rubriek 5.1). Behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable voor tumorcontrole

dient te worden voortgezet in afwezigheid van tumorprogressie.

Behandeling van TSH-producerende adenomen
Behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable nodig bij deze groep patiënten.

Gebruik bij kinderen
Er is beperkte ervaring met het gebruik van Sandostatine Long Acting Repeatable bij kinderen.

Wijze van toediening

Sandostatine Long Acting Repeatable 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 hulpstoffen.

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

Glucosemetabolisme
Vanwege de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en de insuline-afgifte, kan Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable bij patiënten met een voorgeschiedenis van een vitamine B12-tekort.

Alvleesklierfunctie
Bij sommige patiënten die octreotide kregen toegediend voor gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren is pancreatische exocriene insufficiëntie (PEI) waargenomen. Mogelijke symptomen van PEI zijn steatorroe (vetdiarree), dunne ontlasting, opgezette buik en

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

Natrium inhoud
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Dosisaanpassingen van insuline en antidiabetica kunnen nodig zijn wanneer Sandostatine Long Acting Repeatable 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 somatostatine-analogen zoals octreotide binden competitief aan somatostatinereceptoren en kunnen interfereren met de werkzaamheid van radioactieve somatostatine-analogen.
De toediening van Sandostatine Long Acting Repeatable moet worden vermeden gedurende ten minste 4 weken voor de toediening van lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide, een radiofarmaceuticum dat bindt aan somatostatinereceptoren. Indien nodig, kunnen patiënten behandeld worden met kortwerkende somatostatine-analogen tot 24 uur vóór de toediening van lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide.
Na de toediening van lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide, kan de behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable herstart worden binnen 4 tot 24 uur en moet deze opnieuw gestaakt worden 4 weken voor de volgende toediening van lutetium (^{177}Lu) oxodotreotide.

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 Long Acting Repeatable. 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable.

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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable.

4.8 Bijwerkingen

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

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

Tabel met een overzicht van de bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, weergegeven in Tabel 1, zijn verzameld uit klinische onderzoeken met octreotide:

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

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek

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

Postmarketing

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

Tabel 2 Bijwerkingen afgeleid van spontane meldingen

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Galblaas en gerelateerde reacties
Het is bewezen dat somatostatine-analogen de contractiliteit van de galblaas doen afnemen en de hoeveelheid gal die wordt afgescheiden verminderen, wat kan leiden tot afwijkingen aan de galblaas en tot bezinksel. Ontwikkeling van galstenen is gemeld bij 15 tot 30% van langdurige gebruikers van s.c. Sandostatine. De incidentie in de gehele populatie (40 tot 60 jaar oud) is ongeveer 5 tot 20%. Langdurige blootstelling aan Sandostatine Long Acting Repeatable van patiënten met acromegalie of gastro-enteropancreatische tumoren suggereert dat behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable de incidentie van galstenen niet verhoogt, in vergelijking met s.c. behandeling. Als galstenen zich toch voordoen, zijn ze meestal asymptomatisch. Symptomatische galstenen moeten worden behandeld, hetzij door een oplossende therapie met galzuren of door een chirurgische ingreep.

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

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

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

Injectieplaatsreacties
Reacties gerelateerd aan de injectieplaats zoals pijn, roodheid, bloeding, jeuk, zwelling of verharding werden vaak gemeld bij patiënten die Sandostatine Long Acting Repeatable 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 somatostatine-analogen. In zowel acromegalie- als carcinoïdsyndroompatiënten werden veranderingen in het ecg waargenomen, zoals verlenging van het QT-interval, asverschuivingen, vroegtijdige repolarisatie, lage spanning, R/S-transitie, voortijdige progressie van de R-golf en niet-specifieke ST-T-golfveranderingen. De relatie van deze gebeurtenissen met octreotideacetaat is niet vastgesteld, omdat veel van deze patiënten onderliggende hartaandoeningen hebben (zie rubriek 4.4).

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

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

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

4.9 Overdosering

Een beperkt aantal gevallen van accidentele overdosering van Sandostatine Long Acting Repeatable zijn gemeld. De doses varieerden van Sandostatine Long Acting Repeatable 100 mg tot 163 mg/maand. De enige gemelde bijwerking was opvliegers.

Er zijn meldingen van kankerpatiënten die doses van Sandostatine Long Acting Repeatable 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: H01C B02.

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

Bij dieren is octreotide een krachtigere remmer van GH, glucagon en 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 Long Acting Repeatable, 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 Long Acting Repeatable de klinische symptomen van de ziekte aanzienlijk, zoals hoofdpijn, transpiratie, paresthesie, vermoeidheid, osteoartralgie en carpaletunnelsyndroom. Behandeling met Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable (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 Long Acting Repeatable 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 H_2-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 H_2-receptorblokkerende middelen. Sandostatine Long Acting Repeatable 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 onbekende primaire tumorlocatie waarbij niet-middendarmlocaties van oorsprong zijn uitgesloten
Een fase III gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (PROMID) toonde aan dat Sandostatine Long Acting Repeatable de tumorgroei remt bij patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm.

85 patiënten werden gerandomiseerd om elke 4 weken Sandostatine Long Acting Repeatable 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.

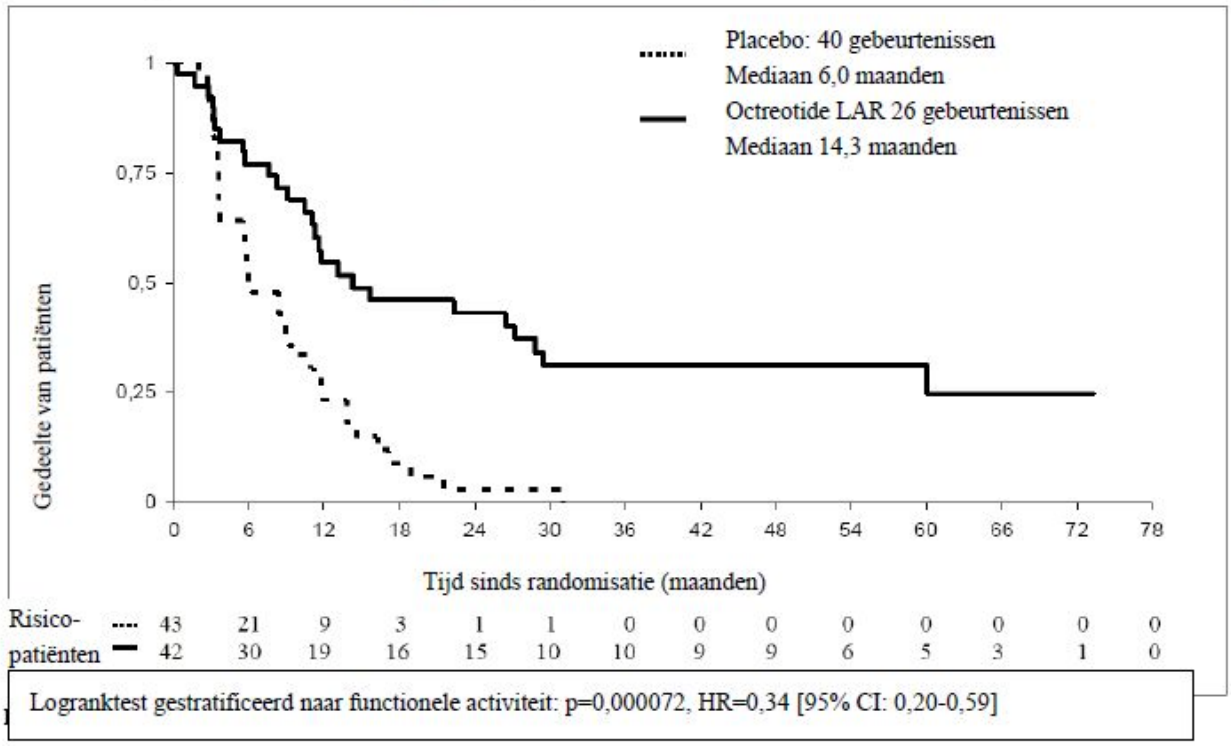
Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie van de tumor of tumor-gerelateerde sterfte (TTP).

In de *intent-to-treat* (ITT) analysepopulatie (alle gerandomiseerde patiënten), werden 26 en 41 progressies of tumor-gerelateerde sterfgevallen waargenomen in respectievelijk de Sandostatine Long Acting Repeatable- en placebogroepen (HR=0,32; 95% CI, 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 Long Acting Repeatable- 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 Long Acting Repeatable-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 Long Acting Repeatable- en placebo-ontvangers (HR=0,24; 95% CI, 0,13 tot 0,45; p-waarde=0,0000036).

Figuur 1 Kaplan-Meier-schattingen van TTP van Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable	**Placebo**	**Sandostatine Long Acting Repeatable**	**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 Long Acting Repeatable-groep en 37% van de patiënten in de placebogroep.

Gebaseerd op het significante klinische voordeel van Sandostatine Long Acting Repeatable waargenomen in deze vooraf geplande tussentijdse analyse, werd de rekrutering gestopt.

De veiligheid van Sandostatine Long Acting Repeatable in dit onderzoek was consistent met het eerder vastgestelde veiligheidsprofiel.

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen
Van Sandostatine Long Acting Repeatable, 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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 ocreotideconcentratie weer geleidelijk en bereikt rond dag 14 een plateauconcentratie en blijft de daaropvolgende 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 geneesmiddelafgifte 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 Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable.

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 Long Acting Repeatable 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 maandelijkse injecties met Sandostatine Long Acting Repeatable.

Het farmacokinetisch profiel van octreotide na injectie met Sandostatine Long Acting Repeatable 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 Long Acting Repeatable 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
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 Long Acting Repeatable beneden 25 °C bewaard worden.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eenheidsverpakking met daarin een 6 ml glazen injectieflacon met rubberstop (bromobutyl 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 injectieflaconadaptor en een veiligheidsnaald (40 mm, 19 Gauge).

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

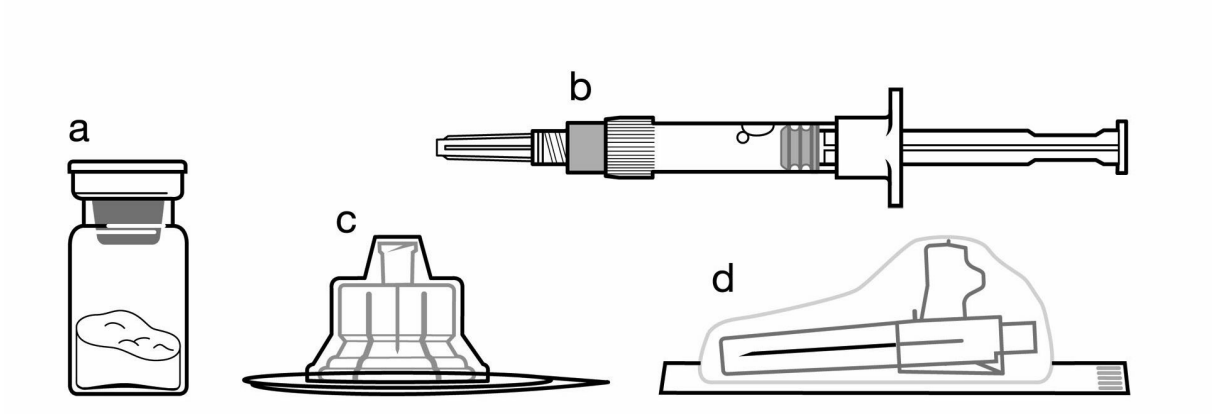
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

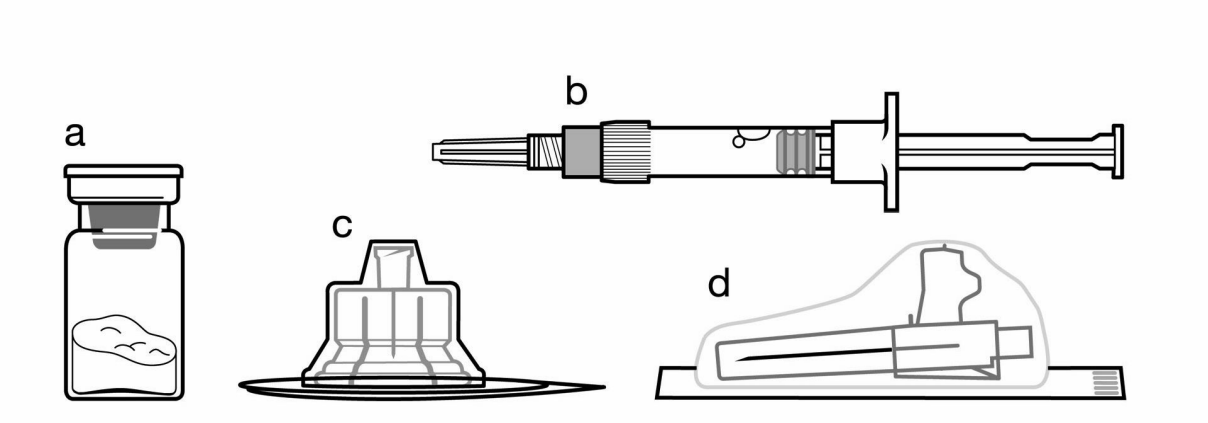
Instructies voor de bereiding en de intramusculaire injectie van Sandostatine Long Acting Repeatable

ENKEL BESTEMD VOOR DIEPE INTRAGLUTEALE INJECTIE

Inhoud van de injectie set:



a Een injectieflacon met Sandostatine Long Acting Repeatable poeder
b Een voorgevulde injectiespuit met de drageroplossing voor reconstitutie



c Een injectieflaconadaptor voor reconstitutie van het geneesmiddel
d Een veiligheidsinjectienaald

Volg zorgvuldig de onderstaande instructies om de juiste reconstitutie van Sandostatine Long Acting Repeatable vóór de diepe intragluteale injectie te verzekeren.

Er zijn 3 kritische stappen in de reconstitutie van Sandostatine Long Acting Repeatable. **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 de drageroplossing 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 Long Acting Repeatable suspensie dient **direct** voorafgaand aan de toediening te worden bereid.

Sandostatine Long Acting Repeatable dient alleen te worden toegediend door een medisch geschoold persoon die er ervaring mee heeft.

Stap 1

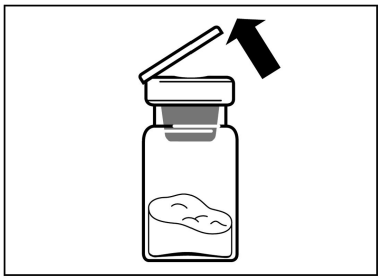


- Haal de Sandostatine Long Acting Repeatable injectie set uit de gekoelde opslag.

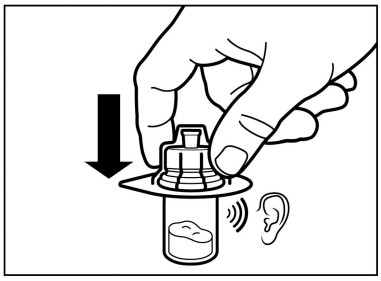
LET OP: Het is essentieel om de reconstitutie pas te starten nadat de injectiekit op kamertemperatuur is. Laat de set bij kamertemperatuur gedurende ten minste 30 minuten staan vóór reconstitutie, maar niet langer dan 24 uur.
Opmerking: De injectieset kan opnieuw worden gekoeld indien nodig.

Stap 2

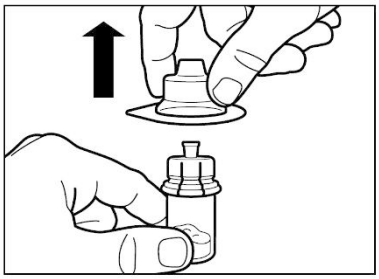
- Verwijder de plastic dop van de injectieflacon en maak de rubberstop van de injectieflacon schoon met een alcoholdoekje.
- Verwijder de verpakkingsfolie van de injectieflaconadaptor verpakking, maar verwijder de injectieflaconadaptor NIET uit de verpakking.



- Met behulp van de injectieflaconadaptor verpakking, plaatst u de injectieflaconadaptor op de injectieflacon en drukt u deze volledig naar beneden totdat deze vastzit, wat bevestigd wordt door een hoorbare “klik”.

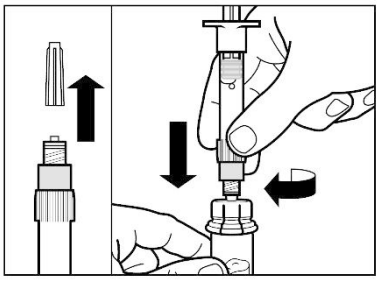


- Til de verpakking met een verticale beweging van de injectieflaconadaptor.

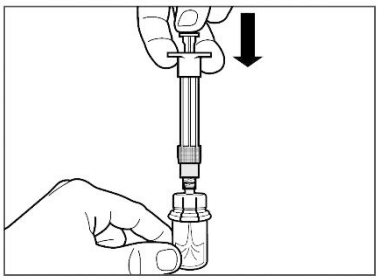


Stap 3

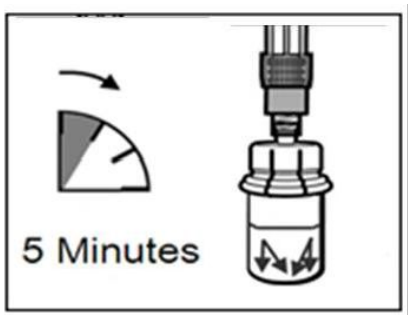
- Verwijder de beschermkap van de met drageroplossing voorgevulde injectiespuit en schroef de injectiespuit op de injectieflaconadaptor.



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



Stap 4

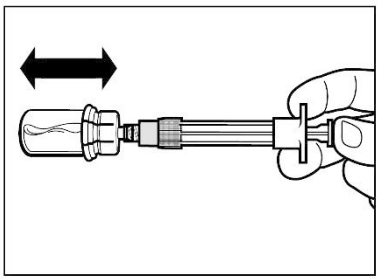


LET OP: Het is essentieel dat u de injectieflacon 5 minuten laat staan om er zeker van te zijn dat de drageroplossing het poeder volledig heeft verzadigd.

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.

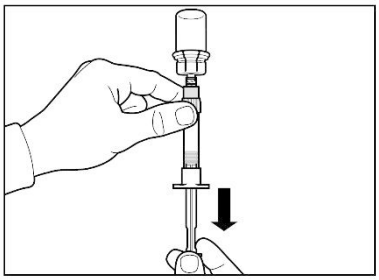
Stap 5



- Na de verzadigingsperiode, zorg ervoor dat de zuiger helemaal terug in de injectiespuit wordt gedrukt.

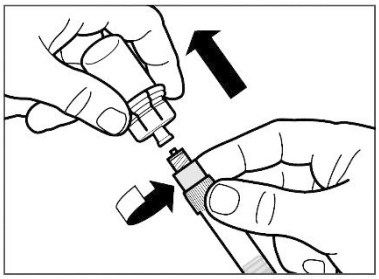
LET OP: Houd de zuiger ingedrukt en schud de injectieflacon **rustig** in een horizontale richting **gedurende minimaal 30 seconden** totdat het poeder volledig is gesuspendeerd (melkachtige gelijkmatige suspensie). **Herhaal het rustige schudden nogmaals gedurende 30 seconden als het poeder niet helemaal is gesuspendeerd.**

Stap 6



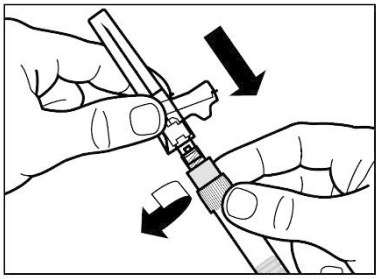
- Ontsmet de injectieplaats met een alcoholdoekje.
- Draai de injectiespuit en de injectieflacon ondersteboven en trek langzaam de zuiger uit totdat de gehele inhoud van de injectieflacon in de injectiespuit zit.

- Schroef de injectiespuit van de injectieflaconadaptor.

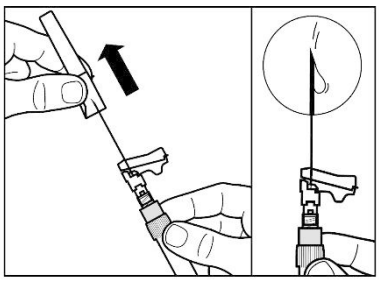


Stap 7

- Schroef de veiligheidsnaald voor injectie op de injectiespuit.

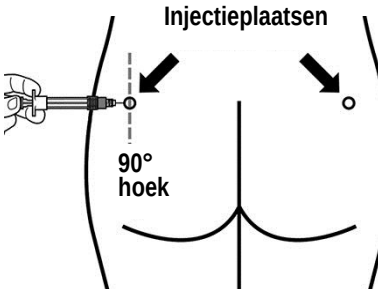


- Schud opnieuw voorzichtig de spuit om een melkachtige gelijkmatige suspensie te verzekeren.
- Trek de beschermende kap in een rechte lijn van de naald af.
- Tik zachtjes tegen de spuit om zichtbare luchtbellen naar de bovenkant van de injectiespuit te verplaatsen, verdrijf de luchtbellen daarna uit de injectiespuit. *Kijk na of de injectieplaats niet besmet werd.*
- Ga **onmiddellijk** verder naar Stap 8 voor toediening aan de patiënt. Vertraging kan leiden tot sedimentatie.



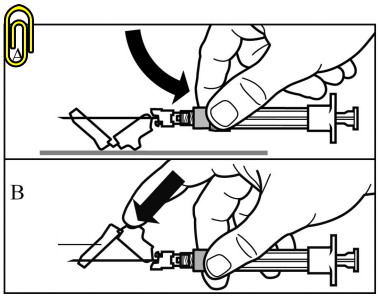
Stap 8

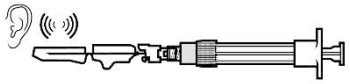
- Sandostatine Long Acting Repeatable dient slechts via een diepe intragluteale injectie te worden toegediend, NOOIT intraveneus.
- Plaats de naald diep in de linker- of rechter bilspier onder een hoek van 90º met de huid.
- Zuig eerst op om er zeker van te zijn dat u geen bloedvat heeft geraakt (herpositioneer 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 door het scharnierende deel van de beschermkap naar beneden te drukken op een harde ondergrond (figuur A)
  - ofwel door het scharnier naar voren te duwen 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 NV/SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

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

Sandostatine Long Acting Repeatable 20 mg: BE191737
Sandostatine Long Acting Repeatable 30 mg: BE191685

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 1998
Datum van laatste verlenging: 17 februari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 07/2026