

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Siroctid 0,05 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Siroctid 0,1 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Siroctid 0,5 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat octreotide acetaat overeenkomend met 0,05 mg octreotide.

Iedere voorgevulde spuit met 1 ml oplossing voor injectie bevat octreotide acetaat overeenkomend met 0,1 mg octreotide.

Iedere voorgevulde spuit van 1 ml oplossing voor injectie bevat octreotide acetaat overeenkomend met 0,5 mg octreotide.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per ml oplossing (d.w.z. dat het in wezen natriumvrij is).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Verlichting van symptomen die samenhangen met functionele gastro-enteropancreatische (GEP) endocriene tumoren, zoals carcinoïde tumoren met kenmerken van het carcinoïd syndroom (zie rubriek 5.1).

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

Preventie van complicaties na pancreaschirurgie.

Acute behandeling van bloedende oesophagusvarices bij patiënten met cirrhose, om de bloedingen te stoppen of herbloedingen te voorkomen.

Siroctid moet in combinatie met een geëigende therapie, zoals endoscopische sclerotherapie, gebruikt worden.

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

Initieel elke 8 of 12 uur 0,05 – 0,1 mg subcutaan. De dosis dient aangepast te worden op basis van een maandelijks beoordeling van het effect op de plasmaspiegels van GH en IGF-1 (doel: GH < 2,5 ng/mL; IGF-1 binnen de normale grenzen) en klinische symptomen en bijwerkingen. De optimale dagelijkse dosis zal bij de meeste patiënten 0,3 mg zijn. De maximale dagelijkse dosis is 1,5 mg. Bij patiënten die gestabiliseerd zijn op een Siroctid dosis, dient de GH-spiegel elke 6 maanden bepaald te worden.

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

Gastro-enteropancreatische (GEP) endocriene tumoren

Initieel 1 of 2 maal daags 0,05 mg subcutaan. Afhankelijk van de klinische reactie, het effect op de concentraties van door de tumor geproduceerde hormonen (bij carcinoïd-tumoren op de excretie van 5-hydroxyindolazijnzuur in de urine) en van de verdraagzaamheid kan de dosering geleidelijk verhoogd worden tot 3 maal daags 0,1 – 0,2 mg. Onder uitzonderlijke omstandigheden kunnen hogere doses vereist zijn. De onderhoudsdoses behoren individueel te worden vastgesteld.

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

Preventie van complicaties na pancreaschirurgie

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

Bloedende oesophagusvarices

25 microgram/uur als een continue intraveneuze infusie gedurende 5 dagen. Siroctid kan gemengd met fysiologisch zout worden toegediend.

Bij patiënten met levercirrose met bloedende oesophagusvarices werd Siroctid goed verdragen bij doseringen van maximaal 0,05 mg per uur als continu intraveneus infuus gedurende 5 dagen.

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

In het algemeen is een dosering van 3 maal daags 100 microgram d.m.v. subcutane injectie effectief. De dosis kan worden aangepast op basis van de TSH- en schildklierhormoonrespons. Een behandeling gedurende minimaal 5 dagen is nodig om de effectiviteit te kunnen beoordelen.

Gebruik bij oudere patiënten

Bij oudere patiënten die met Siroctid behandeld werden, was er geen aanwijzing voor een verminderde verdraagzaamheid of een aangepaste doseringsbehoefte.

Gebruik bij kinderen

De ervaring met Siroctid bij kinderen is beperkt.

Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie

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

Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Aangezien groeihormoon producerende tumoren in de hypofyse soms groter kunnen worden, waarbij ernstige complicaties kunnen optreden (bv. gezichtsvelddefecten), is het van groot belang dat alle patiënten zorgvuldig worden bewaakt. Indien groei van een tumor blijkt, kunnen alternatieve procedures raadzaam zijn.

De gunstige gevolgen van de behandeling voor verlaging van groeihormoonspiegels (GH) en normalisatie van de concentratie van de insuline-achtige groeifactor 1 (IGF-1) bij vrouwelijke patiënten met acromegalie kunnen mogelijk de vruchtbaarheid herstellen. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd dienen te worden geadviseerd om tijdens de behandeling met octreotide indien nodig afdoende anticonceptie te gebruiken (zie rubriek 4.6).

De schildklierfunctie dient te worden bewaakt bij patiënten die langdurig met octreotide worden behandeld.

De leverfunctie dient te worden bewaakt tijdens de behandeling met octreotide.

Cardiovasculaire aandoeningen

Enige gevallen van bradycardie zijn gerapporteerd. Aanpassing van de dosering van middelen, zoals bètablokkers, calciumkanaalblokkers of middelen die de vocht- en elektrolytenbalans regelen, kan nodig zijn (zie rubriek 4.5).

Galblaasaandoeningen

Octreotide remt de secretie van cholecystokinine, dat resulteert in een verminderde contractiliteit van de galblaas en een verhoogd risico op gruis- en steenvorming. De kans op vorming van galstenen gedurende de behandeling met Siroctid wordt geschat op 15 tot 30%. De kans bij de normale bevolking is 5 tot 20%. Ultrasoon galblaasonderzoek voor en vervolgens ongeveer iedere 6 tot 12 maanden tijdens de behandeling met Siroctid wordt daarom aanbevolen. De aanwezigheid van galstenen bij patiënten die worden behandeld met Siroctid is hoofdzakelijk asymptomatisch; symptomatische galstenen dienen met galzuren te worden opgelost of operatief te worden verwijderd.

GEP endocriene tumoren

Tijdens de behandeling van GEP endocriene tumoren kan Siroctid in zeldzame gevallen de symptomen niet langer beheersen, waarbij ernstige symptomen snel kunnen terugkeren. Bij het staken van de behandeling kunnen symptomen verslechteren of terugkeren.

Glucosemetabolisme

Door de remmende werking op het groeihormoon, glucagon en insuline, kan Siroctid de glucoseregeling beïnvloeden. Post-prandiale glucosetolerantie kan worden verminderd en in sommige gevallen kan chronische toediening aanhoudende hyperglycemie veroorzaken. Hypoglykemie is ook gemeld.

Bij patiënten met insulinomen kan octreotide de mate van de hypoglycemie verhogen en de duur hiervan verlengen, omdat het vermogen om de secretie van GH en glucagon te remmen relatief groter is dan van insuline en de duur van de remmende werking op insuline korter is. Deze patiënten moeten bij het begin van de behandeling met Siroctid en bij iedere wijziging van de dosering nauwkeurig worden bewaakt. Duidelijke fluctuaties in de bloedglucosespiegels kunnen mogelijk worden verminderd door vaker kleinere doses toe te dienen.

Siroctid kan de insulinebehoefte verminderen bij patiënten die worden behandeld voor type I diabetes mellitus. Bij niet-diabeten en type II diabeten met gedeeltelijk intacte insulinereserves kan toediening van Siroctid leiden tot toename van prandiale glycemie. De bloedglucosespiegels en de behandeling tegen diabetes moeten daarom zorgvuldig worden bewaakt.

Oesophagusvarices

Omdat na gevallen van bloedingen van oesophagusvarices een verhoogde kans bestaat op het ontwikkelen van insuline-afhankelijke diabetes of op een veranderde insulinebehoefte bij bestaande diabetespatiënten, is goede bewaking van de bloedglucosespiegels verplicht.

Reacties op toedieningsplaatsen

In een 52 weken durende toxiciteitsstudie bij ratten, voornamelijk mannetjes, werden alleen bij de hoogste dosis (ongeveer 8 maal de maximumdosis voor mensen o.b.v. lichaamsoppervlakte) sarcomen waargenomen bij de subcutane injectieplaats. In een 52 weken durende toxiciteitsstudie bij honden traden geen hyperplastische of neoplastische letsels op bij de subcutane injectieplaats. Er zijn geen meldingen van tumorvorming bij de injectieplaats bij patiënten die maximaal 15 jaar met octreotide zijn behandeld. Alle momenteel beschikbare informatie geeft aan dat de bevindingen bij ratten soortspecifiek zijn en geen betekenis hebben voor het gebruik van het middel bij mensen (zie rubriek 5.3).

Voeding

Octreotide kan de opname van vet uit voedsel bij sommige patiënten veranderen.

Verlaagde vitamine B12-spiegels en een afwijkende Schilling-test zijn waargenomen bij sommige met octreotide behandelde patiënten. Bij patiënten die eerder een tekort aan vitamine B12 hadden, wordt tijdens de behandeling met octreotide bewaking van de vitamine B12-spiegels aanbevolen.

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 Siroctid gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

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

Siroctid 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 geven aan dat analogen van somatostatine de metabole klaring van verbindingen waarvan bekend is dat zij door cytochrome P450 enzymen worden gemetaboliseerd, kunnen verlagen. Dit kan het gevolg zijn van de onderdrukking van het groeihormoon. Omdat niet kan worden uitgesloten dat octreotide dit effect heeft, moeten andere middelen die hoofdzakelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en die een lage therapeutische index hebben (bv. kinine, terfenadine) met enige voorzichtigheid worden toegepast.

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 Siroctid s.c. of 10-40 mg/maand van de langwerkende vorm van octreotide. 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 Siroctid 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 Siroctid.

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 verstoort 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

Siroctid 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 Siroctid.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die bij de behandeling met octreotide worden vermeld zijn maagdarmsstelselaandoeningen, zenuwstelselaandoeningen, lever- en galaandoeningen, en voedings- en stofwisselingsstoornissen.

De meest gemelde bijwerkingen in klinische onderzoeken met toediening van octreotide waren diarree, buikpijn, misselijkheid, winderigheid, hoofdpijn, cholelithiase, hyperglycemie en constipatie. Andere vaak gemelde klachten waren duizeligheid, plaatselijke pijn, galwegobstructie, verstoorde werking van de schildklier (bv. minder schildklier stimulerend hormoon [TSH], verlaagd Totaal T4 en verlaagd Vrij T4), dunne ontlasting, verminderde glucosetolerantie, braken, asthenie en hypoglycemie.

Lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen die in Tabel 1 worden genoemd zijn verzameld uit klinische studies met octreotide: Bijwerkingen (Tabel 1) worden gerangschikt volgens frequentie, volgens de volgende afspraak: *zeer vaak* ($\geq 1/10$); *vaak* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *soms* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *zelden* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) *zeer zelden* ($< 1/10.000$), inclusief op zichzelf staande meldingen. Binnen iedere frequentiegroep worden de ongewenste reacties gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek

Maagdarmsstelselaandoeningen

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: 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: Verhoogd transaminasespiegels.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Pruritus, rash, alopecia.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Dyspneu.

Hartaandoeningen

Vaak: Bradycardie.

Soms: Tachycardie.

Na het in de handel brengen

Spontaan gemelde ongewenste reacties, weergegeven in Tabel 2, worden vrijwillig gemeld en het is niet altijd mogelijk om de frequentie hiervan of een oorzakelijk verband met blootstelling aan het middel betrouwbaar 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, geelzucht, cholestatische geelzucht.

Hartaandoeningen

Aritmieën.

Onderzoeken

Verhoogde alkaline fosfatasespiegels, verhoogde gammaglutamyl-transferasespiegels.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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.

Het optreden van bijwerkingen in het maagdarmstelsel kan worden verminderd door op het tijdstip van de subcutane toediening van Siroctid niet te eten, dus door tussen de maaltijden in of voor het slapen gaan te injecteren.

Injectieplaatsreacties

Pijn of prikkeling, tinteling of brandend gevoel op de subcutane injectieplaats, vergezeld van roodheid en zwelling, die zelden langer dan 15 minuten duurt. Lokaal ongemak kan worden verminderd door de oplossing voor het injecteren op kamertemperatuur te laten komen of door een kleinere hoeveelheid van een meer geconcentreerde oplossing te gebruiken.

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 subcutane behandeling met Siroctid, die verdween na stopzetting van het geneesmiddel. Daarnaast is cholelithiasegeïnduceerde pancreatitis gemeld bij patiënten die langdurig subcutaan met Siroctid werden 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-Tgolfveranderingen. De relatie van deze gebeurtenissen met octreotideacetaat is niet vastgesteld, omdat veel van deze patiënten onderliggende hartaandoeningen hebben (zie rubriek 4.4).

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

Er is melding gemaakt van een beperkt aantal onbedoelde overdoseringen van Octreotide bij volwassenen en kinderen. Bij volwassenen varieerden de doses tussen 2,4-6 mg/dag toegediend door middel van continu infuus (0,1-0,25 mg/uur) of subcutaan (1,5 mg driemaal daags). De gemelde bijwerkingen waren aritmie, hypotensie, hartstilstand, hersenhypoxie, pancreatitis, hepatitis steatosis, diarree, zwakte, lethargie, gewichtsverlies, hepatomegalie en melkzuuracidose.

Bij kinderen varieerden de doses van 0,05-3 mg/dag toegediend per continu infuus (0,0021-0,5 mg/uur) of subcutaan (0,05-0,1 mg). De enige gemelde bijwerking was milde hyperglycemie.

Er zijn geen onverwachte reacties gemeld bij kankerpatiënten die octreotide in doses van 3-30 mg/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 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 Siroctid zorgt voor remming van:

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

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

De effecten van Siroctid bij verschillende soorten tumoren zijn als volgt:

Carcinoiden

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 vasoactieve 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 Siroctid leidt in de meeste gevallen tot een aanzienlijke verbetering van het necrolytisch migrerend erytheem, dat kenmerkend is voor deze aandoening. Het effect van Siroctid 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. Siroctid leidt tot vermindering van diarree bij patiënten die daar last van hebben en zodoende tot gewichtstoename. Hoewel toediening van Siroctid 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. Siroctid 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, hetgeen evenwel van korte duur (ca. 2 uur) kan zijn. 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.

Complicaties na pancreaschirurgie

Bij patiënten die pancreaschirurgie ondergaan reduceert de peri- of postoperatieve toediening van Siroctid de incidentie van specifieke postoperatieve complicaties (zoals pancreatische fistels, abscessen en daarop volgende sepsis en acute pancreatitis).

Bloedende gastro-oesophusvarices

Bij patiënten met bloedende gastro-oesophusvarices veroorzaakt door cirrhose leidt toediening van octreotide in combinatie met een geëigende therapie (b.v. sclerotherapie) leidt tot een betere controle van de bloedingen en van vroegtijdige herbloedingen, een verminderde transfusiebehoefte en een betere 5-daagse overleving. Hoewel het precieze werkingsmechanisme van Siroctid niet volledig is opgehelderd, wordt aangenomen dat Siroctid door middel van remming van vaso-actieve hormonen (b.v. VIP, glucagon) de splanchnicusdoorbloeding vermindert.

Behandeling van TSH-producerende hypofyseadenomen

De effecten van behandeling met Siroctid 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, gemiddeld, 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 subcutane toediening wordt Siroctid snel en volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 30 minuten bereikt.

Distributie

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

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd na subcutane toediening bedraagt 100 minuten. Na intraveneuze toediening verloopt de eliminatie in twee fasen met halfwaardetijden van respectievelijk 10 en 90 minuten. Het grootste deel van de toegediende dosis wordt geëlimineerd via de ontlasting, terwijl ongeveer 32% onveranderd via de urine wordt uitgescheiden.

Speciale patiëntenpopulatie

Een verminderde nierfunctie had geen invloed gehad op de totale blootstelling (AUC) aan octreotide bij toediening via een subcutane injectie.

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

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.

Carcinogeniciteit / 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

(S)-melkzuur
Natriumchloride
Natriumhydroxide voor aanpassing van de pH
Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Bewaarcondities na verdunning in een natriumchloride 0,9% oplossing in glazen fles:

De chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond voor ten minste 24 uur bij 25°C. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het opgeloste product onmiddellijk worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C - 8°C).

Mag bij dagelijks gebruik maximaal 30 dagen buiten de koelkast worden bewaard, mits beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren. De voorgevulde spuit in de blisterverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Siroctid 0,05 mg/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Type I glazen voorgevulde spuit met naald en onbuigbare naaldkap met plunjerstopper (bromobutylrubber) met 1 ml oplossing.

Verpakking met vijf, zes of multiverpakking met dertig (drie verpakkingen van tien) voorgevulde spuiten in thermisch gevormde witte, ondoorzichtige pvc blisterverpakkingen met een achterkant van aluminiumfolie.

Siroctid 0,1 mg/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Type I glazen voorgevulde spuit met naald en onbuigbare naaldkap met plunjerstopper (bromobutylrubber) met 1 ml oplossing.

Verpakking met vijf, zes of multiverpakking met twintig of dertig (twee of drie verpakkingen van tien) voorgevulde spuiten in thermisch gevormde witte, ondoorzichtige pvc blisterverpakkingen met een achterkant van aluminiumfolie.

Siroctid 0,5 mg/1 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Type I glazen voorgevulde spuit met naald en onbuigbare naaldkap met plunjerstopper

(bromobutylrubber) met 1 ml oplossing.

Verpakking met vijf, zes, tien of multiverpakking met dertig (drie verpakkingen van tien) voorgevulde spuiten in thermisch gevormde witte, ondoorzichtige pvc blisterverpakkingen met een achterkant van aluminiumfolie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Controleer voor toediening de oplossing visueel op verkleuring en de aanwezigheid van deeltjes. Het wordt niet aanbevolen om oplossingen van Siroctid voor injectie te mengen of te verdunnen, behalve met 0,9% natriumchlorideoplossing.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

Subcutane toediening:

Siroctid dient subcutaan zonder reconstitutie of verdunning te worden toegediend.

Intraveneuze toediening:

GEP-tumoren die een snelle respons vereisen (intraveneuze toediening als bolus): Siroctid dient te worden verdund met een 0,9% (gewicht/volume) natriumchlorideoplossing in een verhouding van niet meer dan 1:100.

Bloedende oesophagusvarices:

Bij toediening via een intraveneus infuus moet de inhoud van een 0,5 mg spuit worden verdund in 60 ml natriumchlorideoplossing en de oplossing dient met behulp van een infusiepomp te worden toegediend. Deze procedure moet zo vaak als nodig worden herhaald tot de voorgeschreven duur van de behandeling is verstreken. Octreotide kan in lagere concentraties worden toegediend.

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

Chemi S.p.A.
Via dei Laboratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italië

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

Siroctid 0,05 mg/ml:	RVG 112909
Siroctid 0,1 mg/ml:	RVG 112910
Siroctid 0,5 mg/ml:	RVG 112911

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 mei 2013

Datum van laatste hernieuwing: 1 april 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4 t/m 4.8, 5.1 t/m 5.3: 15 januari 2016