

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung (Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,05 mg Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,1 mg Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,5 mg Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung
1 Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 5 ml Injektionslösung enthält pro ml Injektionslösung 0,2 mg Octreotid als Octreotidacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon(GH)- und IGF-1-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie keinen ausreichenden Erfolg zeigte. Octreotid SUN ist ferner bei Akromegalie-Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt.

Zur Behandlung von Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z.B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms (siehe Abschnitt 5.1).

Octreotid SUN ist keine antitumorale Therapie und wirkt bei diesen Patienten nicht kurativ.

Zur Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen.

Zur Notfallbehandlung, um Blutungen gastro-ösophagealer Varizen bei Patienten mit Zirrhose zu stillen und dem Wiederauftreten solcher Blutungen vorzubeugen. Octreotid SUN ist hier in Verbindung mit einer spezifischen Behandlung wie einer endoskopischen Sklerotherapie anzuwenden.

Zur Behandlung TSH-sezernierender Hypophysenadenome:

- wenn sich die Sekretion nach der Operation und/oder Strahlentherapie nicht normalisiert hat;
- bei Patienten, bei denen eine Operation unangemessen ist;
- bei bestrahlten Patienten, bis die Strahlentherapie ihre volle Wirkung zeigt.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie

Die Anfangsdosis beträgt 0,05-0,1 mg Octreotid subkutan alle 8 bis 12 Stunden. Dosisanpassungen sollten anhand einer monatlichen Bestimmung der GH- und IGF-1-Spiegel (Zielwerte: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 im Normbereich) und der klinischen Symptome sowie der Verträglichkeit vorgenommen werden. Bei den meisten Patienten wird die optimale Tagesdosis 0,3 mg betragen. Eine Gesamtdosis von maximal 1,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine stabile Dosis Octreotid erhalten, sollte die GH-Spiegel-Bestimmung alle 6 Monate durchgeführt werden.

Wenn innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Octreotid keine bedeutsame Senkung des GH-Spiegels und keine Besserung der klinischen Symptome erzielt wurden, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren

Die Initialdosis beträgt 0,05 mg 1- bis 2-mal täglich als subkutane Injektion. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen, vom Effekt auf die Hormonproduktion des Tumors (bzw. bei Karzinoiden auf die Urinausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure) sowie von der Verträglichkeit, kann die Dosierung schrittweise auf 0,1-0,2 mg 3-mal täglich gesteigert werden. Unter besonderen Umständen können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosis muss individuell eingestellt werden.

Wenn bei Karzinoiden nach einwöchiger Behandlung mit der maximal tolerierten Dosis keine positive Wirkung zu erkennen ist, sollte die Therapie nicht fortgesetzt werden.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Die Dosis beträgt 0,1 mg 3-mal täglich als subkutane Injektion an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend am Tag der Operation mindestens eine Stunde vor der Laparotomie.

Blutungen von gastro-ösophageale Varizen

25 Mikrogramm/Stunde für 5 Tage als intravenöse (i.v.) Dauerinfusion. Octreotid kann in Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung verwendet werden.

Bei Patienten mit Zirrhose und gastro-ösophagealen Varizenblutungen wurde Octreotid als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von bis zu 50 Mikrogramm/Stunde für 5 Tage gut vertragen.

TSH-sezernierendes Hypophysenadenom

In den meisten Fällen beträgt die wirksame Dosierung 100 Mikrogramm 3-mal täglich als subkutane Injektion. Die Dosis kann anhand des Ansprechens von TSH und Schilddrüsenhormon angepasst werden. Eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Tagen ist erforderlich, um die Wirksamkeit zu beurteilen.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei Patienten in höherem Alter, die mit Octreotid behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise für eine schlechtere Verträglichkeit oder für einen geänderten Dosisbedarf.

Anwendung bei Kindern

Die Erfahrung mit der Anwendung von Octreotid bei Kindern ist begrenzt.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit des Arzneimittels verlängert sein; in diesem Fall ist eine Anpassung der Erhaltungsdosis erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Octreotid-Gesamtexposition (AUC) nach subkutaner Injektion, daher ist keine Anpassung der Octreotid-Dosis erforderlich.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



Art der Anwendung

Subkutane (s.c.) oder intravenöse (i.v.) Anwendung.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung

Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung

Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung

Weitere Hinweise zur i.v. Anwendung sowie Anweisungen zum Verdünnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

Subkutane (s.c.) Anwendung.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung (Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme)

Dieses Arzneimittel darf nicht intravenös verabreicht werden. Nur zur subkutanen Anwendung.

Weitere Hinweise zur s.c. Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Da GH-sezernierende Hypophysentumoren sich manchmal vergrößern und dadurch schwere Komplikationen hervorrufen können (z.B. Einschränkungen des Gesichtsfeldes), ist die sorgfältige Beobachtung aller Patienten unerlässlich. Wenn Anzeichen einer Tumorexpansion auftreten, können andere Behandlungsmaßnahmen sinnvoll sein.

Die therapeutische Wirkung einer Senkung des Wachstumshormon(GH)-Spiegels sowie einer Normalisierung der Konzentration des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) könnte bei weiblichen Akromegalie-Patienten potenziell zur Wiederherstellung der Fruchtbarkeit führen. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid bei Bedarf eine ausreichende Kontrazeptionsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten, die längerfristig mit Octreotid behandelt werden, sollte die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

Während der Therapie mit Octreotid sollte die Leberfunktion überwacht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Häufig sind Fälle von Bradykardie berichtet worden. Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln wie Betablockern, Calciumantagonisten oder Arzneimitteln zur Einstellung des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase

Octreotid hemmt die Sekretion von Cholecystokinin, was die Motilität der Gallenblase herabsetzt und das Risiko für Gries- und Steinbildung erhöht. Die Entwicklung von Gallensteinen unter Octreotid-Therapie wird auf 15-30 % geschätzt. Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt 5-20 %. Daher werden vor und etwa alle 6-12 Monate während einer Behandlung mit Octreotid Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfohlen. Gallensteine bei mit Octreotid behandelten Patienten bleiben in der Regel asymptomatisch. Symptomatische Gallensteine sollten entweder medikamentös durch Auflösungstherapie mit Gallensäuren oder chirurgisch behandelt werden.

Endokrine GEP-Tumoren

Bei der Behandlung endokriner GEP-Tumoren gibt es seltene Fälle eines plötzlichen Verlusts der Symptomkontrolle durch Octreotid mit einem raschen Wiederauftreten schwerwiegender Symptome. Wenn die Behandlung abgesetzt wird, können sich die Symptome verschlechtern bzw. wiederkehren.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



Glukosestoffwechsel

Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf Wachstumshormon, Glukagon und Insulin kann Octreotid den Glukosehaushalt beeinflussen. Die postprandiale Glukosetoleranz kann beeinträchtigt werden, und in einigen Fällen kann die langfristige Anwendung zu persistierender Hyperglykämie führen. Auch Hypoglykämie wurde berichtet.

Bei Patienten mit Insulinom kann Octreotid aufgrund seiner größeren relativen Sekretionshemmung von GH und Glukagon als von Insulin und wegen der kürzeren Dauer der Hemmwirkung auf Insulin die Intensität und Dauer einer Hypoglykämie verstärken. Diese Patienten müssen zu Beginn der Behandlung mit Octreotid und bei jeder Dosisänderung sorgfältig überwacht werden. Starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels können möglicherweise durch häufigere Verabreichung kleinerer Dosen verringert werden.

Bei Patienten mit Typ-I-Diabetes mellitus kann der Insulinbedarf durch Gabe von Octreotid vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern oder Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Octreotid zum postprandialen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Daher wird empfohlen, die Glukosetoleranz und die antidiabetische Behandlung zu überwachen.

Ösophagusvarizen

Da nach Blutungen aus Ösophagusvarizen das Risiko für die Entwicklung eines insulinabhängigen Diabetes bzw. für die Veränderungen des Insulinbedarfs bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes erhöht ist, ist eine angemessene Überwachung der Blutzuckerwerte unerlässlich.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle

In einer 52-wöchigen Toxizitätsstudie an (vorwiegend männlichen) Ratten traten nur unter der höchsten Dosis, die etwa dem 8-fachen der maximal beim Menschen angewandten Dosis bezogen auf die Körperoberfläche entspricht, Sarkome an der Einstichstelle der subkutanen Injektionen auf. In einer 52-wöchigen Toxizitätsstudie an Hunden traten an der subkutanen Injektionsstelle keine Hyperplasien oder Neoplasien auf. Es gibt keine Berichte über eine Tumorbildung an der subkutanen Injektionsstelle bei Patienten, die bis zu 15 Jahre mit Octreotid behandelt wurden. Alle derzeit verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die bei Ratten aufgetretenen Befunde speziesspezifisch sind und keine Relevanz für die Anwendung des Arzneimittels beim Menschen haben (siehe Abschnitt 5.3).

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Resorption von Nahrungsfetten verändern.

Bei einigen mit Octreotid behandelten Patienten sind herabgesetzte Vitamin-B12-Spiegel und anomale Werte im Schilling-Test gemessen worden. Bei Patienten mit Vitamin-B12-Mangel in der Vorgeschichte wird empfohlen, während der Therapie mit Octreotid die Vitamin-B12-Spiegel zu überwachen.

Octreotid SUN Injektionslösung **enthält Natrium**, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml Lösung, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln wie Betablockern, Calciumantagonisten oder Arzneimitteln zur Einstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Octreotid verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Anpassung der Dosis von Insulin und Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Octreotid verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde nachgewiesen, dass Octreotid die intestinale Resorption von Ciclosporin verringert und die von Cimetidin verzögert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Octreotid und Bromocriptin wird die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöht.

Begrenzte veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass Somatostatin-Analoga wegen der Reduktion des Wachstumshormonspiegels die metabolische Clearance von Substanzen, die über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden, verringern könnten. Weil ein solcher Effekt für Octreotid nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite besitzen (z.B. Chinidin, Terfenadin), nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Octreotid bei Schwangeren vor, und bei etwa einem Drittel der Fälle ist der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt. Die Mehrzahl der Berichte wurde aus der Spontanerfassung erhalten und mehr als 50 % der Schwangerschaften wurden bei Patientinnen mit Akromegalie berichtet. Die meisten Frauen waren Octreotid während des ersten Trimesters der Schwangerschaft in Dosen von 100 bis 1200 Mikrogramm/Tag Octreotid s.c. oder 10 bis 40 mg/Monat Octreotid Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension (intramuskuläre Anwendung) ausgesetzt. Angeborene Anomalien wurden bei etwa 4 % der Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang berichtet. Bei diesen Fällen wird kein kausaler Zusammenhang mit Octreotid vermutet.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Octreotid während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigten, dass Octreotid in die Muttermilch übergeht. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Octreotid nicht stillen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat. Es wurde eine verspätete Absenkung der Hoden bei männlichen Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und Säugezeit behandelt wurden, beobachtet. Octreotid beeinträchtigte allerdings nicht die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Octreotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten zu besonderer Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen angehalten werden, wenn während der Behandlung mit Octreotid Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Octreotid sind die häufigsten Nebenwirkungen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei klinischen Studien mit Octreotid waren Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Kopfschmerzen, Cholelithiasis, Hyperglykämie und Obstipation. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen waren Schwindel, lokale Schmerzen, Gallengrieß, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z.B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T₄ und freies T₄), ungeformter Stuhl, verringerte Glukose-Toleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehend in Tabelle 1 aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in klinischen Studien zu Octreotid erfasst.

Fachinformation

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Tabelle 1 sind nach Häufigkeit gruppiert und in abnehmender Reihenfolge angeordnet; die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich gemeldeter Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z.B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T ₄ und ungebundenes T ₄)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie
Häufig:	Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Anorexie
Gelegentlich:	Dehydration
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie
Gelegentlich:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, unformierter Stuhl, entfärbter Faeces
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Cholelithiasis
Häufig:	Cholezystitis, Gallengrieff, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Ausschlag, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Einstichstelle
Häufig:	Asthenie
Untersuchungen	
Häufig:	erhöhte Transaminasen-Werte

Nach Markteinführung

Die Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung in Tabelle 2 wurden freiwillig berichtet, und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels zuverlässig zu bestimmen.

Tabelle 2 – Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Spontanerfassung

Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie, Allergien/ Überempfindlichkeitsreaktionen
Herzerkrankungen	Arrhythmie
Leber- und Gallenerkrankungen	akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatiche Hepatitis, Cholestase, Ikterus, cholestaticher Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urtikaria
Untersuchungen	erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhter Spiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen dem Bild eines akuten Darmverschlusses mit fortschreitender Aufblähung des Bauches, starkem epigastrischen Schmerz und druckempfindlichem, gespanntem und geblähtem Abdomen gleichen.

Es ist bekannt, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen im weiteren Verlauf der Behandlung abnimmt.

Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann abgemildert werden, indem zwischen den Mahlzeiten und der subkutanen Verabreichung von Octreotid ein zeitlicher Abstand eingehalten wird, die Injektion also zwischen den Mahlzeiten oder vor dem Zubettgehen erfolgt.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle

Lokale Reaktionen wie Schmerz, ein kribbelndes Gefühl, Stechen oder Brennen mit Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle dauern in der Regel nicht länger als 15 Minuten und sind weniger ausgeprägt, wenn die Octreotid-Lösung vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht wird oder durch die Injektion eines geringeren Volumens einer konzentrierteren Lösung.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Obwohl die gemessene fäkale Fettausscheidung zunehmen kann, liegen keine Beweise vor, dass eine Langzeitbehandlung mit Octreotid zu einem Nährstoffmangel infolge Malabsorption führt.

Pankreasenzyme

In sehr seltenen Fällen wurde vom Auftreten einer akuten Pankreatitis innerhalb der ersten Stunden oder Tage der Behandlung mit subkutanem Octreotid berichtet, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwand. Außerdem wurde über eine durch Gallensteine induzierte Pankreatitis bei Patienten berichtet, die Octreotid subkutan als Langzeitbehandlung erhielten.

Herzkrankungen

Sowohl bei Patienten mit Akromegalie als auch mit Karzinoidsyndrom wurden EKG-Veränderungen, wie QT-Verlängerung, Achsenverschiebungen, verfrühte Repolarisation, geringe Spannung, R/S-Übergang, frühe R-Progression, unspezifische ST-T-Veränderungen, beobachtet. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit Octreotidacetat ist nicht bewiesen, da viele dieser Patienten Herzkrankungen aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Octreotid bei Erwachsenen und Kindern berichtet. Bei Erwachsenen betrug die Dosierung 2.400-6.000 Mikrogramm/Tag als Dauerinfusion (100-250 Mikrogramm/Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (1.500 Mikrogramm 3-mal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Blutdruckabfall, Herzstillstand, Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwächeanfall, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktazidose.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



Bei Kindern betragen die Dosierungen 50-3.000 Mikrogramm/Tag als Dauerinfusion (2,1-500 Mikrogramm/ Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (50-100 Mikrogramm). Die einzige berichtete unerwünschte Wirkung war eine milde Hyperglykämie.

Bei Krebspatienten, die Octreotid in einer Dosierung von 3.000-30.000 Mikrogramm/Tag (aufgeteilt auf mehrere subkutane Dosen) erhielten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet.

Die Behandlung bei Überdosierung erfolgt symptombezogen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatostatin und Analoga (ATC-Code H01CB02).

Octreotid ist ein synthetisches Octapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden Hormons Somatostatin mit gleichartiger pharmakologischer Wirkung, jedoch mit einer wesentlich längeren Wirkungsdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion des Wachstumshormons (GH) sowie von Peptiden und Serotonin, die im gastroenteropankreatischen (GEP) endokrinen System produziert werden.

Beim Tier hemmt Octreotid die Freisetzung von GH, Glukagon und Insulin stärker als Somatostatin. Es besitzt zudem eine größere Selektivität für die Suppression von GH und Glukagon.

Bei gesunden Probanden zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

- Hemmung der auf verschiedene Weise (Arginin, Anstrengung, Insulin-induzierte Hypoglykämie) stimulierten GH-Freisetzung.
- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glukagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems, sowie Hemmung der durch Arginin stimulierten Insulin- und Glukagon-Sekretion.
- Hemmung der durch Thyreotropine Releasing Hormone (TRH) induzierten Freisetzung von Thyreoid Stimulating Hormone (TSH).

Im Gegensatz zu Somatostatin hemmt Octreotid vor allem die Insulin-induzierte GH-Freisetzung und es gibt kein „Rebound-Phänomen“ (Hypersekretion von GH bei Patienten mit Akromegalie) bei der Behandlung mit Octreotid.

Bei Patienten mit Akromegalie senkt Octreotid die Plasmaspiegel von GH und IGF-1. Bei bis zu 90 % der Patienten wird eine Senkung des GH-Spiegels um 50 % oder mehr erreicht, in ca. 50 % der Fälle auf einen Serumwert < 5 ng/ml. Bei den meisten Patienten bewirkt Octreotid eine deutliche Besserung der klinischen Symptome wie Kopfschmerzen, Schwellungen der Haut und Weichteilgewebe, Hyperhidrose, Arthralgie und Parästhesie. Bei Patienten mit einem großen Hypophysenadenom kann die Octreotid-Behandlung zu einem gewissen Maß zur Verkleinerung der Tumormasse führen.

Bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems beeinflusst Octreotid aufgrund seiner unterschiedlichen endokrinen Wirkungen mehrere verschiedene klinische Parameter. Bei Patienten, die trotz anderweitiger Therapie (Operation, Embolisierung der Leberarterie, verschiedene Chemotherapien z.B. mit Streptozocin und 5-Fluorouracil) weiterhin an tumorassoziierten Symptomen leiden, können eine klinische Besserung und ein Rückgang der Symptomatik eintreten.

Bei den verschiedenen Tumorarten zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

Karzinoid:

Die Anwendung von Octreotid führt im Allgemeinen zu einer Besserung der Symptome, insbesondere von Flush und Diarrhö. In vielen Fällen kommt es auch zu einer Senkung des Serotoninspiegels im Plasma und zu einer verminderten Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin.

VIPome

Das biochemische Merkmal dieser Tumoren besteht in einer Überproduktion des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP). Die Behandlung mit Octreotid ergibt in den meisten Fällen eine Besserung der für diese Krankheit typischen schweren sekretorischen Diarrhö und somit eine Verbesserung der Lebensqualität. Begleitend dazu bessern sich die damit verbundenen Störungen des Elektrolythaushalts wie Hypokaliämie, so dass die enterale und

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr abgesetzt werden kann. Bei einigen Patienten weisen computertomographische Aufnahmen auf eine Verlangsamung oder einen Stillstand der Tumorprogression oder sogar eine Verkleinerung des Tumors hin, insbesondere bei Lebermetastasen. Die klinische Besserung geht in der Regel mit einer Senkung des VIP-Plasmaspiegels einher, wobei Normalwerte erreicht werden können.

Glukagonome

Die Behandlung mit Octreotid bewirkt in den meisten Fällen eine wesentliche Verbesserung des nekrolytischen Erythema migrans, das charakteristisch für die Erkrankung ist. Ein leichter Diabetes mellitus – eine bei Glukagonom-Patienten häufige Erscheinung – wird durch Octreotid wenig beeinflusst; der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika wird in der Regel nicht vermindert. Eine gegebenenfalls bestehende Diarrhö wird gebessert, und es kommt zur Gewichtszunahme. Die Behandlung mit Octreotid bewirkt oft eine sofortige Senkung des Glukagon-Plasmaspiegels, jedoch bleibt dieser Rückgang in der Regel über einen längeren Behandlungszeitraum nicht bestehen. Die Besserung der Symptomatik hingegen hält an.

Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom

Die Hypersekretion von Magensäure lässt sich in der Regel mit Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H₂-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern. Octreotid kann dazu beitragen, die überschießende Magensäuresekretion weiter zu reduzieren und die Diarrhö und die anderen Symptome zu bessern, da es bei einigen Patienten die Suppression des erhöhten Gastrinspiegels bewirkt.

Insulinome

Die Verabreichung von Octreotid bewirkt einen Abfall des zirkulierenden immunreaktiven Insulins, der jedoch von nur kurzer Dauer sein kann (ca. 2 Stunden). Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Octreotid dazu beitragen, präoperativ Normoglykämie herzustellen und aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit inoperablem gut- oder bösartigem Tumor kann auch ohne gleichzeitige nachhaltige Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels die Blutzuckerreinstellung verbessert werden.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Bei Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterziehen, verringert die peri- und postoperative Verabreichung von Octreotid die Häufigkeit typischer postoperativer Komplikationen (z.B. Pankreasfisteln, Abszess mit nachfolgender Sepsis oder postoperative akute Pankreatitis).

Blutungen von gastro-ösophagealen Varizen

Bei Patienten mit gastro-ösophagealen Varizenblutungen infolge einer zugrundeliegenden Zirrhose führt die Behandlung mit Octreotid in Kombination mit spezifischen Therapien (z.B. Sklerotherapie) zu einer besseren Kontrolle von Blutungen und frühem Wiederauftreten erneuter Blutungen, und ist mit niedrigerem Transfusionsbedarf und verbesserter 5-Tage-Überlebensrate assoziiert. Der Wirkmechanismus von Octreotid ist hierbei zwar nicht vollständig geklärt, es wird jedoch postuliert, dass Octreotid den splanchnischen Blutfluss reduziert, indem es vasoaktive Hormone (wie z.B. VIP, Glukagon) inhibiert.

Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

Die Behandlungseffekte von Octreotid wurden bei 21 Patienten prospektiv beobachtet und mit einer Reihe von 37 publizierten Fällen zusammen ausgewertet. Unter den 42 Patienten mit auswertbaren biochemischen Daten zeigten 81 % der Patienten (n=34) zufriedenstellende Resultate (mindestens 50 % Reduktion von TSH und erhebliche Reduktion der Thyreoidhormone), während bei 67 % (n=28) eine Normalisierung von TSH und Thyreoidhormon beobachtet wurde. Bei diesen Patienten wurde das Ansprechen während der gesamten Behandlungsdauer aufrechterhalten (bis zu 61 Monate, Durchschnitt 15,7 Monate).

Bezüglich der klinischen Symptome wurde eine deutliche Verbesserung bei 19 von 32 Patienten mit klinischem Hyperthyreoidismus berichtet. Eine Reduktion des Tumorumfangs um mehr als 20 % wurde in 11 Fällen (41 %), eine Reduktion um mehr als 50 % bei 4 Fällen (15 %) beobachtet. Die früheste Reduktion wurde nach 14 Behandlungstagen berichtet.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Injektion wird Octreotid schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,27 l/kg, die Gesamtclearance 160 ml/min. Die Plasmaproteinbindung beträgt rund 65 %. Die Menge Octreotid, die durch Blutzellen gebunden wird, ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Verabreichung beträgt 100 Minuten. Nach intravenöser Injektion läuft die Elimination in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 10 bzw. 90 Minuten ab. Der Großteil des Peptids wird mit dem Stuhl ausgeschieden, rund 32 % unverändert mit dem Urin.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Octreotid-Gesamtexposition (AUC) nach subkutaner Injektion.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationskapazität herabgesetzt sein, nicht jedoch bei Patienten mit Fettleber.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und Reproduktionstoxizität lassen keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen erkennen.

Reproduktionsstudien bei Tieren ergaben keine Hinweise auf teratogene, embryonale/fetale oder andere reproduktionsrelevante Effekte von Octreotid nach Verabreichung von bis zu 1 mg/kg/Tag an die Elterntiere. Beim Nachwuchs von Ratten wurde ein gewisses Maß an Retardierung des physiologischen Wachstums festgestellt, die vorübergehend war und auf GH-Inhibition infolge übermäßiger pharmakodynamischer Aktivität zurückzuführen war (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Ratten-Jungtieren wurden keine speziellen Studien durchgeführt. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde vermindertes Wachstum und Reifung bei den F1-Nachkommen von Muttertieren beobachtet, denen während der gesamten Trächtigkeit und Säugezeit Octreotid verabreicht worden war. Es wurde eine verzögerte Absenkung der Hoden bei männlichen F1-Nachkommen beobachtet, die Fertilität der betroffenen männlichen F1-Jungtiere war jedoch normal. Daher wurden die genannten Befunde als vorübergehend und als Folge der GH-Inhibition eingestuft.

Karzinogenität/chronische Toxizität

Bei Ratten, die Octreotidacetat in täglichen Dosen bis zu 1,25 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurden überwiegend bei einer Reihe von männlichen Tieren nach 52, 104 und 113/116 Wochen Fibrosarkome an der s.c. Injektionsstelle beobachtet. Lokale Tumoren traten auch bei den Kontrolltieren auf, allerdings war die Entwicklung dieser Tumoren einer gestörten Fibroplasie geschuldet, die durch anhaltende reizende Effekte an der Injektionsstelle erzeugt und durch das saure Milchsäure/Mannitol-Vehikel verstärkt wurde. Diese unspezifische Gewebereaktion schien besonders bei Ratten aufzutreten. Neoplastische Läsionen wurden weder bei Mäusen, die tägliche s.c. Injektionen von Octreotid in Dosen bis zu 2 mg/kg für 98 Wochen erhielten, noch bei Hunden, die mit täglichen s.c. Dosen des Arzneimittels für 52 Wochen behandelt wurden, beobachtet.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Phenol

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampullen und Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme
2 Jahre

Ampullen
Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden.

Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: geöffnete Durchstechflaschen sollten bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) innerhalb von 2 Wochen aufgebraucht werden. Um eine Kontamination zu vermeiden, sollte der Gummiverchluss der Durchstechflasche nicht öfter als 10-mal durchstoßen werden.

Ampullen und Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme
Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung unmittelbar nach Verdünnung angewendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, sind Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffnete Ampullen
Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Ungeöffnete Ampullen können bis zu 2 Wochen bei 25 °C gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Ungeöffnete Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme
Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Ungeöffnete Durchstechflaschen können bis zu 2 Wochen bei 25 °C gelagert werden.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung

Farblose 1 ml-OPC-Glasampulle mit einem blauen Punkt und einem blauen Ring.

Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung

Farblose 1 ml-OPC-Glasampulle mit einem blauen Punkt und einem orangen Ring.

Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung

Farblose 1 ml-OPC-Glasampulle mit einem blauen Punkt und einem grauen Ring.

Packungen mit 5, 10 oder 30 Ampullen.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung

Farblose 5 ml-Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit einem grauen Brombutylgummistopfen und einer braunen Aluminiumschutzkappe.

Packungen mit 1, 10 oder 30 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung

Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung

Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung

Die Ampullen sollten erst unmittelbar vor der Injektion geöffnet werden. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Die Lösung sollte vor Injektion auf Raumtemperatur gebracht werden, um lokale Beschwerden an der Injektionsstelle zu verringern. Mehrfache Injektionen an derselben Injektionsstelle innerhalb kurzer Zeit sind zu vermeiden!

Subkutane Anwendung

Octreotid SUN sollte für die subkutane Anwendung unverdünnt angewendet werden.

Intravenöse Anwendung

Für die intravenöse Anwendung sollte Octreotid SUN mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung in einem Verhältnis von nicht weniger als 1 Volumenteil: 1 Volumenteil und nicht mehr als 1 Volumenteil: 9 Volumenteilen verdünnt werden. Da Octreotid den Glukosehaushalt beeinflussen kann, wird allerdings empfohlen, physiologische Kochsalzlösung und keine Glukoselösung zu verwenden.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung (Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme)

Diese darf nur subkutan angewendet werden.

Um eine Kontamination zu vermeiden wird empfohlen den Gummiverschluss der Durchstechflasche nicht mehr als 10-mal anzustechen.

Die Lösung sollte vor Injektion auf Raumtemperatur gebracht werden, um lokale Beschwerden an der Injektionsstelle zu verringern.

Mehrfache Injektionen an derselben Injektionsstelle innerhalb kurzer Zeit sind zu vermeiden!

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung
Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung



7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84088.00.00
84089.00.00
84090.00.00
84091.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V02-01