SANDOSTATIN 50 Mikrogramm/ml Injektions-/Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle mit 1 ml enthält 50 Mikrogramm Octreotid (als Octreotidacetat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium.

Enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung/Infusionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos.

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. Sandostatin 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 Karzinoidsyndroms (siehe Abschnitt 5.1).

Sandostatin 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. Sandostatin 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 Radiotherapie nicht normalisiert hat;
- bei Patienten, für die eine Operation unangemessen ist;
- bei bestrahlten Patienten, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt.

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 der 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 Sandostatin erhalten, sollte die GH-Spiegel-Bestimmung alle 6 Monate durchgeführt werden.

Wenn innerhalb von drei Monaten nach Beginn der Behandlung mit Sandostatin 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 ein- bis zweimal täglich als subkutane Injektion. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen, vom Effekt auf die Hormonproduktion des Tumors (bzw., bei Karzinoid, auf die Urinausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure) sowie von der Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise auf 0,1–0,2 mg dreimal 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 dreimal täglich als subkutane Injektion an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend am Tag der Operation mindestens eine Stunde vor der Laparotomie.

Blutungen von gastroösophagealen Varizen

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

Bei Patienten mit Zirrhose und gastro-ösophagealen Varizenblutungen wurde Sandostatin 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 dreimal 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 Sandostatin behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise für eine

schlechtere Verträglichkeit oder für einen geänderten Dosisbedarf.

Anwendung bei Kindern

Die Erfahrung mit der Anwendung von Sandostatin 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 Sandostatin-Dosis erforderlich.

Art der Anwendung

Sandostatin kann direkt als subkutane (s.c.) Injektion oder als intravenöse (i.v.) Infusion nach Verdünnung verabreicht werden. Weitere Hinweise zur Handhabung sowie Anweisungen zum Verdünnen des Arzneimittels 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- und 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 Grieß- und Steinbildung erhöht. Die Entwicklung von Gallensteinen unter Sandostatin-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 Sandostatin Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfohlen. Gallensteine bei mit Sandostatin 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.

Glukosestoffwechsel

Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf Wachstumshormon, Glukagon und Insulin kann Sandostatin 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 Sandostatin und bei jeder Dosisänderung sorgfältig überwacht werden. Starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels können möglicherweise durch häufigere Verabreichung kleinerer Dosen verringert werden.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus kann der Insulinbedarf durch die Gabe von Sandostatin vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Sandostatin 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 Veränderung des Insulinbedarf 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 Jahren mit Sandostatin 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 Sandostatin die Vitamin-B12-Spiegel zu überwachen.
Natriumgehalt:
Sandostatin enthält Natrium, aber weniger als 1mmol (23 mg) Natrium pro Injektion, 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 Sandostatin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).
Eine Anpassung der Dosis von Insulin und Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Sandostatin verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).
Es wurde nachgewiesen, dass Sandostatin 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.

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 Sandostatin s.c. oder 10 bis 40 mg/Monat Sandostatin LAR 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 Sandostatin 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 Sandostatin 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

Sandostatin 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 Sandostatin Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei der Anwendung von Sandostatin sind die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinale Nebenwirkun-

gen, Erkrankungen des Nervensystems, hepatobiliäre Erkrankungen 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-T_4 und freies T_4), 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.
Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Tabelle 1 sind nach Häufigkeit gruppiert und in abnehmender Reihenfolge angeordnet; die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit,Obstipation, Flatulenz.
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, entfärbter Fäzes.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen.
Häufig:	Schwindel.
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z.B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und ungebundenes T4).
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Cholelithiasis
Häufig:	Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie
Häufig:	Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Dehydratation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Einstichstelle.
Häufig:	Asthenie
Untersuchungen	
Häufig	Erhöhte Transaminasen-Werte
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopezie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie
Gelegentlich	Tachykardie

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, Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Urtikaria.
Leber- und Gallenerkrankungen Akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatische Hepatitis, Cholestase, Ikterus, cholestatischer Ikterus.
Herzerkrankungen Arrhythmie.
Untersuchungen Erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhter Spiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase.

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 Sandostatin 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 Sandostatin-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 Ernährungsmangel infolge Malabsorption führt.
Pankreasenzyme
In sehr seltenen Fällen wurde vom Auftreten einer akuten Pankreatitis innerhalb der ersten Stunden oder Tage der Behandlung mit subkutanem Sandostatin berichtet, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwand. Außerdem wurde über eine durch Gallensteine induzierte Pankreatitis bei Patienten berichtet, die Sandostatin subkutan als Langzeitbehandlung erhielten.
Herzerkrankungen
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 Herzerkrankungen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Sandostatin bei Erwachsenen und Kindern berichtet. Bei Erwachsenen betrugen die Dosierungen 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.
Bei Kindern betrugen 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 Sandostatin 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 Oktapeptid-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 be-

sitzt zudem eine größere Selektivität für die Suppression von GH und von Glukagon.
Bei gesunden Probanden zeigt Sandostatin 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 TSH 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 Sandostatin 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 Sandostatin 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 Sandostatin- Behandlung zu einem gewissen Maß zur Verkleinerung der Tumormasse führen.
Bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems beeinflusst Sandostatin 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 Sandostatin die folgenden Wirkungen:

Karzinoide:

Die Anwendung von Sandostatin 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 Sandostatin 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 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 Sandostatin 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 Sandostatin 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 Sandostatin 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 Protonenpumpenhemmer oder H2- Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H2-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern.
Sandostatin 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 Sandostatin bewirkt einen Abfall des zirkulierenden immunreaktiven Insulins, der jedoch von nur kurzer Dauer sein kann (ca. 2 Stunden). Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Sandostatin 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 Blutzuckereinstellung verbessert werden.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Bei Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterziehen, verringert die peri- und postoperative Verabreichung von Sandostatin 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 Sandostatin 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 Sandostatin ist hierbei zwar nicht vollständig geklärt, es wird jedoch postuliert, dass Sandostatin den splanchnischen Blutfluss reduziert, indem es vasoaktive Hormone (wie z. B. VIP, Glukagon) inhibiert.

Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

Die Behandlungseffekte von Sandostatin 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 Tumorvolumens 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Injektion wird Sandostatin 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 Sandostatin, 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ampulle mit 50, 100 oder 500 Mikrogramm/ml:

Mannitol (E 421)

Milchsäure
Natriumhydrogencarbonat
Wasser für Injektionszwecke
Durchstechflasche mit 1000 Mikrogramm/5 ml:
Mannitol (E421)
Milchsäure
Natriumhydrogencarbonat
Phenol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln, außer den in Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden. Octreotidacetat ist in Lösungen zur vollständigen parenteralen Ernährung (TPN) nicht stabil.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ampullen mit 50, 100 oder 500 Mikrogramm/ml:
3 Jahre
Das Arzneimittel ist unmittelbar nach dem Öffnen anzuwenden.
Die verdünnte/rekonstituierte Lösung ist unmittelbar nach der Herstellung anzuwenden.
Durchstechflasche 1000 Mikrogramm/5 ml (200 Mikrogramm/ml):
4 Jahre
Das Arzneimittel kann nach dem Öffnen bis zu 2 Wochen unter 25°C aufbewahrt werden. Die verdünnte/ rekonstituierte Lösung ist unmittelbar nach der Herstellung anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen mit 50, 100 oder 500 Mikrogramm/ml in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Im Kühlschrank (2 °- 8 °C) aufbewahren.
Nicht einfrieren.
Die Ampullen können bis zu 2 Wochen bei einer Temperatur unter 30°C aufbewahrt werden.
Aufbewahrungshinweise nach dem Öffnen und nach Verdünnung/Rekonstitution: siehe Abschnitt 6.3.
Durchstechflasche mit 1000 Mikrogramm/5ml (200 Mikrogramm/ml):
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Im Kühlschrank (2 °- 8 °C) aufbewahren.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflaschen können bis zu 2 Wochen bei einer Temperatur unter 25°C aufbewahrt werden. Aufbewahrungshinweise nach dem Öffnen und nach Verdünnung/Rekonstitution: siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen
„One-point cut"-Ampullen aus farblosem Glas Typ I mit einer klaren, farblosen Flüssigkeit.
Packungen mit 3, 5, 6, 10, 20 oder 50 Ampullen auf einer Karton-Schale in einer Faltschachtel. Mehrfachpackungen mit 10 Packungen mit je 3 Ampullen
Durchstechflaschen:
Packungen mit 1 oder 5 Durchstechflaschen aus farblosem Glas mit einem latexfreien Isobutyl-Isopren-Gummistopfen, die eine farblose Flüssigkeit enthalten.
Mehrfachpackungen mit 10 bzw. 20 Packungen mit je 1 Durchstechflasche.
Es werden möglicherweise nicht alle Stärken oder Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
Hinweise zur Handhabung
Die Ampullen (50 ,100 und 500 Mikrogramm/ml) sind zur einmaligen Anwendung vorgesehen: Sie dürfen erst unmittelbar vor der Verabreichung geöffnet werden, nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
Die Durchstechflaschen (1000 Mikrogramm/5 ml) sind zur Mehrfachanwendung vorgesehen. Um einer Kontamination vorzubeugen, sollte der Gummiverschluss der Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme nicht mehr als 10-mal durchstochen werden.
Subkutane Anwendung
Patienten, die sich das Arzneimittel selbständig als subkutane Injektion verabreichen sollen, müssen vom Arzt oder Pflegepersonal hierzu genaue Anweisungen erhalten.
Es wird empfohlen, dass die Lösung vor der Injektion Raumtemperatur erreicht, um örtliche Beschwerden zu verringern. Mehrere Injektionen in kurzen Abständen an gleicher Stelle sind zu vermeiden.
Intravenöse Infusion
Parenteral verabreichte Arzneimittel müssen vor der Gabe visuell auf eine Verfärbung oder auf Partikel untersucht werden. Für die intravenöse Infusion muss das Arzneimittel vor der Anwendung verdünnt werden. Sandostatin (Octreotidacetat) ist in steriler, physiologischer Kochsalzlösung oder steriler 5%iger Glukose-

Lösung in Wasser 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil. Da Sandostatin den Glukosehaushalt beeinflussen kann, wird allerdings empfohlen, physiologische Kochsalzlösung und keine Glukoselösung zu verwenden. Die verdünnten Lösungen sind bei Lagerung unter 25°C für mindestens 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die verdünnte Lösung unmittelbar nach der Herstellung verabreicht werden. Falls nicht sofort verabreicht, liegen die Aufbewahrungszeit und –bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.
Der Inhalt einer 500 Mikrogramm Ampulle wird üblicherweise mit 60 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und die entstehende Lösung mit Hilfe einer Infusionspumpe verabreicht. Dies ist so oft zu wiederholen, bis die verordnete Behandlungsdauer erreicht wurde.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. Zulassungsnummer

1–19101

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. Oktober 1990 / 1. August 2013

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.