Siroctid 0,05 mg/ml-Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 50 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml Lösung (d.h. es ist im Wesentlichen natriumfrei).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.
Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Beherrschung der Symptome und zur Reduktion der Plasmaspiegel des Wachstumshormons (GH) und des IGF-1 bei Patienten mit Akromegalie, die nicht ausreichend mit einem chirurgischen Eingriff oder einer Strahlentherapie beherrscht werden. Siroctid ist ebenfalls indiziert für Patienten mit Akromegalie, für die ein chirurgischer Eingriff ungeeignet ist oder die sich einem chirurgischen Eingriff nicht unterziehen wollen sowie für die Interimsperiode, bis die Strahlentherapie wirksam wird.
Zur Linderung der Symptome, die mit funktionellen gastro-enteropankreatischen (GEP) endokrinen Tumoren, z. B. Karzinoidtumoren mit Eigenschaften des Karzinoidsyndroms, einhergehen (siehe Abschnitt 5.1).
Siroctid ist keine Antitumortherapie und bewirkt bei diesen Patienten keine Heilung. Vorbeugung von Komplikationen nach einer Pankreasoperation.
Notfallbehandlung, um bei Patienten mit Leberzirrhose die Blutung infolge gastro-ösophagealer Varizen zu stoppen und zum Schutz vor neuerlichen Blutungen. Siroctid ist in Kombination mit einer spezifischen Behandlung, wie einer endoskopischen Sklerotherapie, anzuwenden.

Zur Behandlung TSH-sekretierender Hypophysenadenome:

- Wenn sich die Sekretion nach einer Operation und/oder Strahlentherapie nicht normalisiert hat;
- Bei Patienten, für die ein chirurgischen Eingriff ungeeignet ist;
- Bei Patienten, die bestrahlt werden, bis die Strahlentherapie wirksam wird.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie

Initialdosen von 0,05 – 0,1 mg durch subkutane Injektionen alle 8 oder 12 Stunden. Dosisanpassungen sollten basierend auf monatlichen Messungen der GH und IGF-1 Plasmaspiegel (Zielwerte: GH <2.5 ng/ml; IGF-1 im Normalbereich), klinischen Symptomen und der Verträglichkeit erfolgen. Für die meisten Patienten wird die optimale tägliche Dosis 0,3 mg sein. Die Maximaldosis von 1,5 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die auf eine stabile Dosis Siroctid eingestellt sind, sollte der GH Spiegel alle 6 Monate bestimmt werden.
Wenn keine relevante Reduktion des GH Spiegels und keine Verbesserung der klinischen Symptome innerhalb von drei Monaten nach dem Beginn der Behandlung mit Siroctid erreicht wurden, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Gastroenteropankreatische endokrine Tumore

Initial 0,05 mg einmal oder zweimal täglich mittels s.c. Injektion.
Abhängig vom klinischen Ansprechen, der Wirkung auf die Spiegel der tumorproduzierten Hormone (im Fall von Karzinoidtumoren die Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure mit dem Urin) und der Verträglichkeit kann die Dosierung schrittweise auf 0,1 bis 0,2 mg dreimal täglich gesteigert werden. Unter außergewöhnlichen Umständen können höhere Dosierungen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosen müssen individuell angepasst werden.
Wenn es bei der Behandlung von Karzinoidtumoren innerhalb einer Woche zu keinem positiven Ansprechen auf die maximal verträgliche Dosis von Siroctid kommt, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Komplikationen nach einer Pankreasoperation

0,1 mg dreimal täglich durch s.c. Injektion an sieben aufeinander folgenden Tagen, beginnend am Tag der Operation mindestens eine Stunde vor der Laparotomie.

Blutende gastro-ösophageale Varizen

25 Mikrogramm/Stunde mittels kontinuierlicher intravenöser (i.v.) Infusion. Siroctid kann verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung verwendet werden.
Bei zirrhotischen Patienten mit blutenden gastro-ösophagealen Varizen wurde Siroctid bei kontinuierlichen i.v. Dosen bis zu 50 Mikrogramm/Stunde über 5 Tage gut vertragen.

Behandlung von TSH-sezernierenden Hypophysenadenomen

Die meist wirksame Dosis ist 0,1 mg dreimal täglich mittels s.c. Injektion. Die Dosis kann je nach Ansprechen von TSH und der Schilddrüsenhormone angepasst werden. Mindestens 5 Behandlungstage sind nötig, um die Wirksamkeit zu beurteilen.

Anwendung bei älteren Patienten

Es gibt keine Hinweise auf verminderte Verträglichkeit oder veränderte Dosierungserfordernisse bei älteren

Patienten, die mit Siroctid behandelt werden.

Anwendung bei Kindern

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Siroctid bei Kindern sind begrenzt.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit dieses Arzneimittels erhöht sein, sodass eine Anpassung der Erhaltungsdosis erforderlich ist.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Eine Nierenfunktionsstörung hat die Gesamtexposition (AUC) zu Octreotid bei Verabreichung als s.c. Injektion nicht beeinflusst, daher ist keine Dosisanpassung von Siroctid erforderlich.

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

Allgemeines

Da sich GH-sezernierende Hypophysentumore manchmal ausdehnen und schwere Komplikationen verursachen können (z. B. Störungen des Gesichtsfeldes), ist es wesentlich, dass alle Patienten sorgfältig überwacht werden. Wenn es Hinweise für eine Tumorexpansion gibt, können alternative Therapien angebracht sein.

Der therapeutische Nutzen einer Senkung der Plasmaspiegel des Wachstumshormons (GH) und einer Normalisierung der Konzentration des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) bei weiblichen Patienten mit Akromegalie könnte möglicherweise zu einer Wiederherstellung der Fertilität führen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Octreotid bei Bedarf eine ausreichende Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten, die eine längere Therapie mit Octreotid erhalten, soll die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

Die Leberfunktion soll während einer Octreotid-Therapie überwacht werden.

Mit dem kardiovaskulären System zusammenhängende Ereignisse

Häufige Fälle von Bradykardie wurden berichtet. Dosisanpassungen von Arzneimitteln wie Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Wirkstoffen, die den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kontrollieren, können nötig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Gallenblase und damit zusammenhängende Ereignisse

Octreotid hemmt die Sekretion von Cholecystokinin, was zu einer verminderten Kontraktion der Gallenblase und zu einem erhöhten Risiko für die Bildung von Gallengrieß und Gallensteinen führt. Die Häufigkeit einer Gallensteinbildung im Zusammenhang mit einer Siroctidbehandlung wird auf 15 bis 30% geschätzt. Die Inzidenz in der allgemeinen Population beträgt 5 bis 20%. Eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor und in 6- bis 12-Monatsintervallen während einer Behandlung mit Siroctid wird daher empfohlen. Das Vorliegen von Gallensteinen bei Patienten, die mit Siroctid behandelt werden, ist üblicherweise asymptomatisch; symptomatische Steine sollten einerseits durch eine Dissolutions-Therapie mit Gallensäuren oder andererseits chirurgisch behandelt werden.

GEP-endokrine Tumore

Während der Behandlung von GEP-endokrinen Tumoren können seltene Fälle von plötzlichem Verlust der erzielten Besserung mit Siroctid auftreten, wobei es zu einem schnellen Wiederauftreten von schweren Symptomen kommt. Wenn die Behandlung abgebrochen wird, können die Symptome sich verschlechtern bzw. wieder auftreten.

Glucose-Stoffwechsel

Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Wachstumshormone Glukagon und Insulin kann Siroctid die Glucose-Regulation beeinflussen. Die post-prandiale Glucosetoleranz kann beeinträchtigt sein und in einigen Fällen kann als Folge der chronischen Verabreichung ein Status einer persistierenden Hyperglykämie induziert werden. Fälle von Hypoglykämie wurden ebenfalls berichtet.

Bei Patienten mit Insulinomen kann Octreotid die Schwere einer Hypoglykämie steigern und die Dauer der Hypoglykämie verlängern, weil Octreotid die Sekretion von GH und Glukagon stärker hemmt als die von Insulin und aufgrund der kürzeren Dauer seiner Hemmwirkung auf Insulin. Diese Patienten sollen während der Einleitung der Therapie mit Siroctid und nach jeder Änderung der Dosierung sorgfältig überwacht werden. Ausgeprägte Schwankungen des Blutzuckerspiegels können möglicherweise durch niedrigere, häufiger verabreichte Dosen reduziert werden.

Der Insulinbedarf von Patienten, die eine Behandlung für einen Typ I Diabetes mellitus erhalten, kann durch die Verabreichung von Siroctid sinken. Bei Nicht-Diabetikern und Typ II-Diabetikern mit teilweise intakten Insulinreserven kann die Siroctid-Verabreichung zu einem post-prandialen Ansteigen der Glykämie führen. Daher sollten die Glucosetoleranz und die antidiabetische Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Ösophagusvarizen

Da nach Blutungsepisoden von Ösophagusvarizen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Insulin- abhängigem Diabetes oder bei Patienten mit bestehendem Diabetes für Veränderungen des Insulinbedarfs besteht, ist eine entsprechende Überwachung der Blutzuckerspiegel zwingend notwendig.

Lokale Reaktionen am Verabreichungsort
In einer Toxizitätsstudie mit Ratten über 52 Wochen wurden nur bei der höchsten Dosierung (etwa das 8-fache der humanen Maximaldosis basierend auf der Körperoberfläche) hauptsächlich bei Männchen Sarkome an der subkutanen Injektionsstelle beobachtet. Bei einer Toxizitätsstudie über 52 Wochen mit Hunden traten keine hyperplastischen oder neoplastischen Läsionen an der s.c. Injektionsstelle auf. Es gab keine Berichte über Tumorbildungen am Verabreichungsort bei Patienten, die bis zu 15 Jahre mit Siroctid behandelt wurden. Alle derzeit verfügbaren Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Befunde bei Ratten artspezifisch sind und keine signifikante Bedeutung für die Anwendung des Wirkstoffs beim Menschen haben (siehe Abschnitt 5.3).
Ernährung
Octreotid kann bei manchen Patienten die Resorption von Fett aus der Nahrung verändern.
Bei einigen Patienten, die mit Octreotid behandelt wurden, wurden verringerte Vitamin B_{12}-Spiegel und ein abnormer Schilling-Test beobachtet. Bei Patienten, die in der Vergangenheit einen Vitamin B_{12}-Mangel hatten, wird das Überwachen der Vitamin B_{12}-Spiegel während der Behandlung mit Siroctid empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln wie Betablockern, Calciumkanalblockern oder Wirkstoffen, die den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kontrollieren, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Siroctid notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).
Eine Dosisanpassung von Insulin und Antidiabetika kann bei gleichzeitiger Anwendung von Siroctid notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).
Es wurde beobachtet, dass Siroctid die intestinale Resorption von Cyclosporin herabsetzt und die von Cimetidin verzögert.
Eine gleichzeitige Verabreichung von Octreotid und Bromocriptin erhöht die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin.
Begrenzte veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass Somatostatin-Analoga die metabolische Clearance von Verbindungen, die durch das Cytochrom P450-Enzym metabolisiert werden, verringern könnten, was die Folge der Suppression des Wachstumshormons sein kann. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Octreotid diese Wirkung hat, müssen andere Arzneimittel, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und einen geringen therapeutischen Index haben (z.B. Chinin, Terfenadin), mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Es gibt nur begrenzt Daten (der Ausgang von weniger als 300 Schwangerschaften) zur Anwendung von Octreotid bei schwangeren Frauen und bei etwa einem Drittel der Fälle ist der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt. Die Mehrheit der Berichte wurde bei der Anwendung nach der Markteinführung von Octreotid erhalten und über 50% der exponierten Schwangerschaften wurden von Patientinnen mit Akromegalie berichtet. Die meisten Frauen waren im ersten Trimester Octreotid ausgesetzt, bei Dosierungen von 100 – 1200 Mikrogramm Siroctid s.c. pro Tag oder 10 – 40 mg/Monat einer slow-release Form von Octreotid. Kongenitale Anomalien wurden bei etwa 4% der Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang berichtet. Für diese Fälle wird kein Kausalzusammenhang mit Octreotid angenommen.
Tierstudien weisen nicht auf direkte oder indirekte negative Effekte hinsichtlich der Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3).
Als Vorsichtsmaßnahme sollte Siroctid während der Schwangerschaft nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Octreotid in die Muttermilch übertritt. Tierstudien zeigten die Exkretion von Octreotid in die Milch. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Siroctid nicht stillen.
Fertilität
Es ist nicht bekannt, ob Octreotid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Eine verspätete Absenkung der Hoden wurde bei männlichen Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und dem Säugen mit Octreotid behandelt wurden, beobachtet. Octreotid hatte aber keine negative Auswirkung auf die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten bei Dosierungen von täglich bis zu 1 mg/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Siroctid hat keinen oder einen zu vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten angewiesen werden, beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Siroctid Benommenheit, Schwäche, Erschöpfung oder Kopfschmerzen bemerken.

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die häufigsten Nebenwirkungen, die während der Therapie mit Octreotid berichtet wurden, beinhalten gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, hepatobiliäre Erkrankungen und Stoffwech-

sel- und Ernährungsstörungen.
Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei klinischen Studien mit Octreotidanwendung inkludieren Diarrhö, Bauchschmerzen, Nausea, Flatulenz, Kopfschmerzen, Cholelithiasis, Hyperglykämie und Verstopfung. Andere häufig berichtete Nebenwirkungen waren Schwindel, lokale Schmerzen, Gallengrieß, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte Spiegel des tyreoidstimulierenden Hormons [TSH], vermindertes Gesamt-T4 und freies T4), ungeformter Stuhl, beeinträchtigte Glucosetoleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die folgenden in Tabelle 1 gelisteten Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien mit Octreotid:
Die Nebenwirkungen (in Tabelle 1) sind unter den Überschriften der Häufigkeit, die häufigsten zuerst, nach folgenden Konventionen angegeben: 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 Einzelberichten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Aus klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig: Häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Nausea, Verstopfung, Flatulenz. Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, Verfärbung des Stuhls.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig: Häufig:	Kopfschmerzen. Schwindel.
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und vermindertes freies T4).
Leber-und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig: Häufig:	Cholelithiasis. Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie.
Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich:	Hyperglykämie. Hypoglykämie, beeinträchtigte Glucosetoleranz, Anorexie. Dehydration.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig: Häufig:	Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle. Asthenie.
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen-Werte.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Ausschlag, Alopezie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe.
Herzerkrankungen	
Häufig: Gelegentlich:	Bradykardie. Tachykardie.

Nach der Markteinführung

Die spontan berichteten Nebenwirkungen in Tabelle 2 wurden freiwillig gemeldet, und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit der Exposition zum Arzneimittel zuverlässig zu bestimmen.

Tabelle 2: Spontan berichtete Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Gastrointestinale Erkrankungen
In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen einem akuten Darmverschluss mit fortschreitender Aufblähung des Bauches, starken epigastrischen Schmerzen sowie Schmerzen und Spannen im Bauch ähneln.
Es ist bekannt, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit abnimmt.
Das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen kann reduziert werden, indem die zur s.c. Anwendung von Siroctid zeitgleiche oder zeitnahe Einnahme von Mahlzeiten vermieden wird, das heißt, durch Injektionen zwischen den Mahlzeiten oder vor dem zu Bett gehen.
Reaktionen an der Injektionsstelle
Schmerzen oder Stechen, Kribbeln oder Brennen an der Stelle der s.c. Injektion mit Rötung oder Schwellung dauern selten länger als 15 Minuten. Lokale Beschwerden können reduziert werden, indem die Lösung vor der Injektion Raumtemperatur annehmen kann oder durch die Injektion eines kleineren Volumens bei Verwendung einer konzentrierteren Lösung.
Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen
Obwohl die mit dem Stuhl ausgeschiedene Fettmenge erhöht sein kann, gibt es bisher keine Hinweise, dass die Langzeitbehandlung mit Octreotid zu einer Mangelernährung aufgrund von Malabsorption führt.
Pankreasenzyme
In sehr seltenen Fällen wurde innerhalb der ersten Stunden oder Tage einer Behandlung mit s.c. Siroctid eine akute Pankreatitis berichtet, die beim Absetzen des Arzneimittels abgeklungen ist. Außerdem wurde bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit s.c. Siroctid erhalten, eine durch Gallensteine ausgelöste Pankreatitis berichtet.
Herzerkrankungen
Sowohl bei Patienten mit Akromegalie als auch mit Karzinoidsyndrom wurden Veränderungen des EKG wie Verlängerung des QT Intervalls, Achsenverschiebung, verfrühte Repolarisation, geringe Spannung, R/S Übergang, frühe R-Wellenprogression und unspezifische Änderungen der ST-T Wellen beobachtet. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit Octreotidacetat ist nicht gesichert, da viele dieser Patienten unter zugrundeliegenden Herzerkrankungen leiden, ist (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 Siroctid 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 dreimal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Hypotonie, Herzstillstand, Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwäche, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Lactatazidose.
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 Tumorpatienten, die Siroctid in Dosierungen von 3.000 bis 30.000 Mikrogramm/Tag subkutan in Teildosen erhalten haben, wurden keine unerwarteten unerwünschten Wirkungen berichtet.
Die Behandlung einer Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatostatin und Analoga, ATC-Code: H01CB02
Octreotid ist ein synthetisches Octapeptid-Derivat eines natürlich vorkommenden Somatostatins mit ähnlichen pharmakologischen Wirkungen, jedoch mit einer deutlich längeren Wirkdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion des Wachstumshormons (GH) und von Peptiden und Serotonin, die innerhalb des GEP endokrinen Systems produziert werden.
Bei Tieren ist Octreotid ein stärkerer Inhibitor der Ausschüttung von GH, Glucagon und Insulin als Somatostatin und zeigt höhere Selektivität für die Suppression von GH und Glucagon.

Bei gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Siroctid

- die durch Arginin stimulierte Ausschüttung von GH sowie Belastungs- und insulininduzierte Hypoglykämie,
- die postprandiale Freisetzung von Insulin, Glucagon, Gastrin oder anderer GEP-Peptide des endokrinen Systems sowie die Arginin-stimulierte Freisetzung von Insulin und Glucagon,
- die thyrotropin-releasing hormone (TRH)-stimulierte Ausschüttung des thyroidstimulierenden Hormons (TSH) hemmt.

Anders als Somatostatin hemmt Octreotid die GH Sekretion vorzugsweise über Insulin und nach der Anwendung kommt es nicht zu einer Rebound-Hypersekretion von Hormonen (z. B. GH bei Patienten mit Akromegalie).

Bei Patienten mit Akromegalie senkt Siroctid den Plasmaspiegel von GH und IGF-1. Eine GH Reduktion von 50% und mehr tritt bei bis zu 90% der Patienten auf, eine Verringerung des Serum-GH auf unter 5 ng/ml kann in etwa der Hälfte der Fälle erreicht werden. Bei den meisten Patienten verringert Siroctid deutlich die klinischen Symptome der Erkrankung, wie z. B. Kopfschmerzen, Schwellungen der Haut und der Weichteile, Hyperhidrose, Arthralgie und Parästhesie. Bei Patienten mit einem großen Hypophysenadenom kann Siroctid die Tumormasse etwas schrumpfen lassen.

Bei Patienten mit einem funktionalen Tumor des GEP endokrinen Systems kann Siroctid aufgrund seiner verschiedenen endokrinen Effekte eine Reihe klinischer Eigenschaften verändern. Klinische Verbesserung und symptomatischer Nutzen tritt bei Patienten auf, die trotz vorangehender Therapien, die chirurgische Eingriffe, Embolisierung einer Leberarterie sowie verschiedene Chemotherapien, z.B. Streptozocin und 5-Fluorourazil, umfassen können, noch immer tumorverursachte Symptome haben.

Die Wirkungen von Siroctid auf die verschiedenen Tumortypen sind wie folgt:

Karzinoidtumore

Die Anwendung von Siroctid kann zu einer Verbesserung der Symptome, besonders Flush und Diarrhö, führen. In vielen Fällen geht das mit einer Senkung des Plasmaserotonin und einer verringerten Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin einher.

VIPome

Die biochemische Charakteristik dieser Tumore ist die Überproduktion des vasoactive intestinal peptide (VIP). In den meisten Fällen führt die Anwendung von Siroctid zu einer Linderung der für diese Erkrankung typischen schweren sekretorischen Diarrhö und folglich zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Dies geht einher mit einer Verbesserung der begleitenden Elektrolytstörungen, z. B. Hypokaliämie, und ermöglicht das Absetzen der enteralen und parenteralen Flüssigkeits- und Elektrolytsupplementation. Bei manchen Patienten deuten computertomografische Untersuchungen auf eine Verlangsamung oder ein Stoppen des Tumorwachstums oder sogar ein Schrumpfen hin, besonders bei Lebermetastasen. Eine klinische Verbesserung geht meist einher mit einer Senkung des VIP Plasmaspiegels, der in den normalen Referenzbereich kommen kann.

Glucagonome

Die Anwendung von Siroctid führt in den meisten Fällen zu einer deutlichen Verbesserung des nekrolytischen wandernden Ausschlages, der für diese Erkrankung charakteristisch ist. Der Einfluss von Siroctid auf einen häufig auftretenden leicht ausgeprägten Diabetes ist nicht sehr groß und führt generell nicht zu einer Verringerung des Bedarfs an Insulin oder oralen hypoglykämischen Wirkstoffen. Siroctid führt bei betroffenen Patienten zu einer Verbesserung der Diarrhö und dadurch zur Gewichtszunahme. Obwohl die Anwendung von Siroctid oft zu einer sofortigen Senkung des Glucagonplasmaspiegels führt, wird diese Absenkung trotz der andauernden symptomatischen Verbesserung nicht über eine längere Anwendung hinweg beibehalten.

Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom

Eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder H_2-Rezeptorblockern kontrolliert generell die Hypersekretion der Magensäure. Diarrhö, die ebenfalls ein Leitsymptom ist, kann durch Protonenpumpenhemmer oder H_2-Rezeptorblocker nicht ausreichend kontrolliert werden. Siroctid kann helfen, die Hypersekretion der Magensäure weiter zu verringern und die Symptome, inklusive Diarrhö, zu verbessern, da es bei manchen Patienten zu einer Suppression der erhöhten Gastrinspiegel kommt.

Insulinom

Die Anwendung von Siroctid führt zu einem Abfall des immunoreaktiven Insulins, der aber nur von kurzer Dauer (etwa 2 Stunden) sein kann. Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Siroctid helfen, vor der Operation Normoglykämie wiederherzustellen und zu erhalten. Bei Patienten mit inoperablen benignen oder malignen Tumoren kann die glykämische Kontrolle ohne gleichzeitige Reduktion des Insulinspiegels verbessert sein.

Komplikationen nach einer Pankreasoperation

Bei Patienten, an denen eine Pankreasoperation durchgeführt wird, reduziert die peri- und postoperative Verabreichung von Siroctid das Auftreten von typischen postoperativen Komplikationen (z. B. Pankreasfistel, Abszess und darauf folgende Sepsis, postoperative akute Pankreatitis).

Blutungen von gastro-ösophagealen Varizen

Bei Patienten mit Blutungen aus gastro-ösophagealen Varizen infolge zugrunde liegender Leberzirrhose ist die Verabreichung von Siroctid in Kombination mit einer spezifischen Behandlung, wie Sklerotherapie, mit

einer verbesserten Kontrolle der Blutungen und eines frühen Rückfalls, einem verringerten Bedarf an Bluttransfusionen und einer verbesserten 5-Tages-Überlebensrate verbunden. Obwohl der genaue Wirkmechanismus von Siroctid nicht völlig verstanden ist, wird postuliert, dass Siroctid den Blutfluss der Milz durch Hemmung vasoaktiver Hormone, wie VIP und Glucagon, senkt.

Behandlung TSH-ausschüttender Hypophysenadenome

Die Behandlungseffekte von Siroctid wurden prospektiv bei 21 Patienten beobachtet und mit einer Serie von 37 publizierten Fällen gepoolt. Bei 42 Patienten mit auswertbaren biochemischen Daten zeigten 81 % der Patienten (n=34) zufriedenstellende Ergebnisse (wenigstens 50% TSH Reduktion und deutliche Reduktion der Thyroidhormone), 67% dagegen (n=28) zeigten Normalisierung von TSH und der Thyroidhormone. Diese Patienten sprachen über den ganzen Zeitraum (bis zu 61 Monate, Mittelwert 15.7 Monate) auf die Behandlung an.

Bezüglich der klinischen Symptome wurde eine deutliche Verbesserung bei 19 von 32 Patienten mit Hyperthyreose berichtet. Eine Reduktion des Tumorvolumens um über 20% wurde bei 11 Fällen (41%) und eine Reduktion um über 50% in 4 Fällen (15%) beobachtet. Die früheste Reduktion wurde nach 14 Behandlungstagen berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach s.c. Injektion wird Siroctid rasch und vollständig resorbiert. Die Spitzen-Plasmakonzentrationen werden nach 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,27 l/kg und die Gesamtkörper-Clearance beträgt 160 ml/min. Die Plasmaproteinbindung beträgt 65%. Die Menge Siroctid, die an Blutzellen gebunden ist, ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit nach s.c. Verabreichung beträgt 100 Minuten.

Nach i.v. Injektion verläuft die Elimination biphasisch mit Halbwertszeiten von 10 und 90 Minuten. Der Großteil des Peptides wird über die Fäzes ausgeschieden und annähernd 32% werden in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden.

Spezielle Populationen

Eine verringerte Nierenfunktion beeinflusste die Gesamtexposition (AUC) von Octreotid nicht, wenn es als s.c. Injektion verabreicht wurde.

Die Ausscheidungskapazität kann bei Patienten mit Leberzirrhose reduziert sein, jedoch nicht bei Patienten mit Fettleber.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien an Tieren zur akuten Toxizität, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität und auch bei wiederholter Gabe ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Reproduktionsstudien an Tieren zeigten keine Hinweise auf durch Octreotid verursachte teratogene, embryonale/fötale oder andere Reproduktionseffekte bei Dosen für die Eltern bis 1 mg/kg täglich. Eine gewisse physiologische Wachstumsverzögerung wurde bei den Nachkommen von Ratten beobachtet, diese war jedoch vorübergehend und der GH Hemmung zuzuschreiben, die durch die starke pharmakodynamische Aktivität verursacht wurde (siehe Abschnitt 4.6).

An jungen Ratten wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. In prä- und postnatalen Entwicklungsstudien wurden verringertes Wachstum und Reifung in den F_1 Nachkommen von Muttertieren beobachtet, die während der gesamten Trächtigkeit und des Säugens Octreotid erhielten. Eine verspätete Absenkung der Hoden wurde bei männlichen F_1 Nachkommen beobachtet, die Fruchtbarkeit der betroffenen männlichen F_1 Jungtiere war jedoch normal. Die oben genannten Beobachtungen waren daher vorübergehend und werden als eine Folge der GH Hemmung betrachtet.

Karzinogenität/chronische Toxizität

Bei Ratten, die Octreotidacetat in Tagesdosen von bis zu 1,25 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurden hauptsächlich bei einer Reihe von männlichen Tieren nach 52, 104 und 113/116 Wochen an der s.c. Injektionsstelle Fibrosarkome beobachtet.

Lokale Tumore traten auch bei Ratten in der Kontrollgruppe auf, die Bildung dieser Tumore wurde allerdings auf die Fibroplasie zurückgeführt, die durch die ständige Reizung an den Injektionsstellen verursacht wurde und durch die saure Milchsäure/Mannitol Injektionslösung verstärkt wurde. Diese unspezifische Gewebereaktion scheint eine Besonderheit bei Ratten zu sein. Neoplastische Läsionen wurden weder bei Mäusen beobachtet, die Octreotid als s.c. Injektion mit Tagesdosen von bis zu 2 mg/kg über 98 Wochen erhielten, noch bei Hunden, die über 52 Wochen täglich mit s.c. Dosen des Wirkstoffes behandelt wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

(S)-Milchsäure Natriumchlorid
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

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
3 Jahre

Lagerungsbedingungen nach Verdünnung mit einer 0,9%-igen Kochsalzlösung bei Lagerung in Glasflaschen:

Die chemische und physikalische Gebrauchs-Stabilität wurde für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Im Kühlschrank (bei 2 °C – 8 °C) aufbewahren.
Zur täglichen Anwendung kann das Arzneimittel unter 30 °C für bis zu 30 Tagen gelagert werden. Nicht einfrieren. Die Fertigspritzen in der Blisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Für Lagerungsbedingungen nach der Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Siroctid 0,05 – 0,1 – 0,5 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in Typ I Glasspritzenzylinder mit Nadel und steifer Nadelstulpe mit Kolbenstopfen (Bromobutyl).
5, 6 oder 30 Fertigspritzen sind in einem thermogeformten, weißen, undurchsichtigen PVC-Blister verpackt und mit einer Aluminiumfolie versiegelt.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Vor der Verabreichung muss die Lösung optisch hinsichtlich Veränderungen der Farbe oder dem Vorhandensein von Partikeln überprüft werden.
Es wird nicht empfohlen, Siroctid-Lösungen zur Injektion zu mischen oder zu verdünnen, außer mit 0,9% Natriumchlorid-Lösung.
Nur zum einmaligen Gebrauch.

Subkutane Verabreichung:

Siroctid muss subkutan ohne Rekonstitution oder Verdünnung verabreicht werden.

Intravenöse Verabreichung:

GEP-Tumore, bei denen ein rasches Ansprechen auf die Behandlung erforderlich ist (i.v. Infusion als Bolus): Siroctid sollte mit 0,9% (m/v) Kochsalzlösung für Injektionen im Verhältnis von nicht mehr als 1:100 verdünnt werden.

Blutende gastro-ösophageale Varizen:

Wenn das Arzneimittel mittels einer i.v. Infusion verabreicht werden muss, sollte der Inhalt einer 500 Mikrogramm-Spritze in 60 ml Kochsalzlösung verdünnt werden und die Lösung durch eine Infusionspumpe infundiert werden. Dieser Vorgang muss so oft wie nötig wiederholt werden, bis die vorgeschriebene Behandlungsdauer beendet ist. Octreotid kann bei niedrigeren Konzentrationen infundiert werden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung
Chemi S.p.A.
Via dei Lavoratori, 54
20092 Cinisello Balsamo (MI)
Italien

8. Zulassungsnummer
1–28518

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
25. August 2009 / 1. April 2014

10. Stand der Information
Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.