1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octreotid-hameln 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Octreotid-hameln 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Octreotid-hameln 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze mit 1 ml Injektionslösung enthält 50/100/500 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml Lösung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
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. Octreotid-hameln 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).

Octreotid-hameln ist keine antineoplastische Substanz und übt daher auf solche Patienten keine Heilwirkung aus.

Zur Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreaschirurgie.

Zur Notfallbehandlung, um Blutungen gastroösophagealer Varizen bei Patienten mit Zirrhose zu stillen und um dem Wiederauftreten solcher Blutungen vorzubeugen.
Octreotid-hameln ist zusammen mit einer spezifischen Behandlung wie einer endoskopischen Sklerotherapie anzuwenden.

Behandlung von TSH-sezernierenden hypophysären Adenomen:
- Wenn sich die Sekretion nach einer Operation und/oder Radiotherapie nicht normalisiert hat;
- bei Patienten, bei denen keine Operation durchgeführt werden kann;
- bei bestrahlten Patienten, bis die Radiotherapie wirkt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Akromegalie
Die Anfangsdosis beträgt 0,05 bis 0,1 mg Octreotid s. c. in Abständen von 8–12 Stunden. Dosierungsanpassungen sollten anhand der monatlichen Bestimmung der GH-Spiegel und/oder IGF-1-Plasmaspiegel (Ziel: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 im normalen Bereich) und der klinischen Symptome sowie der Verträglichkeit vorgenommen werden. Bei den meisten Patienten wird die optimale Tagesdosis 0,3 mg betragen. Die Maximaldosis von 1,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine beständige Dosis Octreotid-hameln erhalten, sollte die GH- und IGF-1-Spiegel-Bestimmung alle 6 Monate durchgeführt werden.

Wenn es innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Octreotid-hameln zu keiner deutlichen Absenkung der Wachstumshormonspiegel (GH) und zu keiner Besserung der klinischen Symptomatik kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

Gastroenteropankreatische (GEP) endokrine Tumoren
Die Anfangsdosis beträgt 0,05 mg Octreotid s. c. ein- bis zweimal täglich. 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. Ausnahmsweise können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosis muss in jedem Einzelfall speziell angepasst werden.

Sprechen karzinoide Tumoren nicht innerhalb einer Woche auf die höchste verträgliche Dosis von Octreotid-hameln an, ist die Behandlung abzubrechen.

Komplikationen nach einer Operation an der Bauchspeicheldrüse
Es wird eine Dosis von dreimal täglich 0,1 mg als subkutane Injektion an 7 aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen. Die Behandlung beginnt am Operationstag mindestens 1 Stunde vor der Laparotomie.

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

Bei Patienten mit Zirrhose und gastroösophagealen Varizenblutungen wurde Octreotid-hameln als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von bis zu 50 Mikrogramm/Stunde für 5 Tage gut vertragen (siehe Abschnitt 4.9).

Behandlung von TSH-sezernierenden hypophysären Adenomen
In den meisten Fällen beträgt die wirksame Dosierung 100 Mikrogramm dreimal täglich als subkutane Injektion. Die Dosis kann dann abhängig vom Ansprechen von TSH und Schilddrüsenhormonen angepasst werden. Es sind mindestens 5 Tage Behandlung erforderlich, um die Wirksamkeit zu beurteilen.

Anwendung bei älteren Patienten
Bei älteren Patienten war unter Behandlung mit Octreotid-hameln kein Hinweis auf eine geringere Verträglichkeit oder auf die Notwendigkeit einer veränderten Dosierung zu erkennen.

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

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit von Octreotid-hameln verlängert sein. Eine Anpassung der Erhaltungsdosis kann sich als notwendig erweisen.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz
Niereninsuffizienz beeinflusst nicht die Gesamtbelastung mit Octreotid-hameln (AUC: Fläche unter der Kurve); daher ist eine Anpassung der Dosis von Octreotid-hameln nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Octreotid-hameln kann direkt subkutan injiziert werden oder als intravenöse Infusion nach Verdünnung. Für weitere Hinweise zur Handhabung und Hinweise zur Verdünnung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Da sich Wachstumshormon-absondernde Hypophysentumoren manchmal ausdehnen und zu schweren Komplikationen führen (z. B. Gesichtsfeldausfall), müssen alle Patienten sorgfältig überwacht werden. Wenn Hinweise auf eine Tumorausdehnung zu erkennen sind, müssen alternative Therapieverfahren einbezogen werden.

Die therapeutische Wirkung der Reduktion des Wachstumshormon-Spiegels und der Normalisierung der IGF-1-Konzentration könnte bei Patientinnen mit Akromegalie möglicherweise zur Wiederherstellung der Fruchtbarkeit führen. Gebärfähige Patientinnen sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid eine geeignete Kontrazeptionsmethode anzuwenden, sofern nötig (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten, die länger mit Octreotid behandelt werden, ist die Schilddrüsenfunktion zu überwachen.

Während einer Behandlung mit Octreotid-hameln ist die Leberfunktion zu überwachen.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Gelegentlich wurde über Bradykardie berichtet. Eine Anpassung der Dosierung von Arzneimitteln wie Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Arzneimitteln, die den Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt kontrollieren, kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).
Es gab Berichte über atrioventrikuläre Blöcke (einschließlich kompletter atrioventrikulärer Blockierung) bei Patienten, die hohe Dosen einer Dauerinfusion (100 Mikrogramm/Stunde) bekamen, sowie bei Patienten, die Octreotid intravenös als Bolus erhielten (50 Mikrogramm Bolus gefolgt von 50 Mikrogramm/Stunde Dauerinfu-

sion). Die maximale Dosis von 50 Mikrogramm/Stunde sollte daher nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).
Patienten, die hohe Dosen von intravenösem Octreotid erhalten, sollten angemessen kardiologisch überwacht werden.

Gallenblase und damit verbundene Ereignisse

Cholelithiasis ist eine sehr häufige Nebenwirkung während der Anwendung von Octreotid-hameln und kann in Verbindung mit Cholezystitis und Dilatation des Gallenganges gebracht werden (siehe Abschnitt 4.8). Darüber hinaus wurden Fälle von Cholangitis als Komplikation der Cholelithiasis bei Patienten berichtet, die Octreotid-hameln im Post-Marketing-Setting erhielten. Daher wird eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor Beginn der Behandlung mit Octreotid-hameln sowie danach in Abständen von 6 – 12 Monaten empfohlen.

GEP endokrine Tumoren

In seltenen Fällen lässt sich die Symptomatik endokriner gastroenteropankreatischer Tumoren mit Octreotid-hameln plötzlich nicht mehr beherrschen, so dass es zu einem schnellen Wiederauftreten von schweren Symptomen kommt. Wenn die Behandlung beendet wird, können sich die Symptome verschlechtern oder erneut auftreten.

Glukosestoffwechsel

Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Sekretion von Wachstumshormon, Glukagon und Insulin kann Octreotid-hameln den Glukosehaushalt beeinflussen. Die postprandiale Glukosetoleranz kann verringert sein. In einigen Fällen kann der Status einer persistenten Hyperglykämie als Ergebnis der chronischen Anwendung induziert werden. Hypoglykämien wurden auch berichtet.

Bei Patienten mit Insulinomen kann Octreotid auf Grund seiner größeren relativen sekretionshemmenden Wirkung auf GH und Glukagon als auf 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-hameln und bei jeder Dosisänderung sorgfältig überwacht werden. Starke Schwankungen der Glukosekonzentration im Blut können möglicherweise durch häufigere Verabreichung kleinerer Dosen verringert werden.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung des Typ-1-Diabetes kann Octreotid-hameln den Insulinbedarf bei Patienten herabsetzen. Bei Nichtdiabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intakten Insulinreserven kann es unter Octreotid-hameln nach der Mahlzeit zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels kommen. Es wird deshalb 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 Insulinbedarfs bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes erhöht ist, ist eine angemessene Überwachung der Blutzuckerwerte unerlässlich.

Lokale Verträglichkeit

In einer hauptsächlich an männlichen Ratten durchgeführten Toxizitätsstudie waren nach 52 Wochen an der subkutanen Injektionsstelle Sarkome zu beobachten, allerdings nur bei den mit der höchsten Dosis behandelten Tieren (ca. 8-mal höher als die maximale Dosis beim Menschen basierend auf der Körperoberfläche). In einer über 52 Wochen durchgeführten Toxizitätsstudie am Hund waren an der subkutanen Injektionsstelle keine hyperplastischen oder neoplastischen Schäden zu erkennen. Bei Patienten, die bis zu 15 Jahre lang mit Octreotid behandelt worden waren, wurde von keiner Tumorbildung an der Injektionsstelle berichtet. Alle zurzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die bei der Ratte erzielten Ergebnisse spezifisch sind und für die Verwendung dieses Arzneimittels beim Menschen keine Bedeutung haben (siehe Abschnitt 5.3 haben).

Ernährung

Octreotid kann in manchen Fällen die Resorption von Nahrungsfetten verändern.

Bei einigen mit Octreotid behandelten Patienten sind herabgesetzte Vitamin B_{12}-Spiegel und anomale Werte im Schilling-Test gemessen worden. Bei Patienten mit Vitamin B_{12}-Mangel in der Vorgeschichte wird empfohlen, während der Therapie mit Octreotid-hameln die Vitamin B_{12}-Spiegel zu überwachen.

Nartium Gehalt

Octreotid-hameln enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu “natriumfrei”.

Bauchspeicheldrüsenfunktion

Bei einigen Patienten, die eine Therapie mit Octreotid bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren erhielten, wurde eine exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) beobachtet. Zu den Symptomen einer EPI können Steatorrhoe, lockerer Stuhlgang, Blähungen und Gewichtsverlust gehören. Bei symptomatischen Patienten sollte ein Screening und eine angemessene Behandlung auf EPI gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

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-hameln verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4)

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

Es wurde nachgewiesen, dass Octreotid-hameln 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. Chinin, Terfenadin), nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Begleitende Anwendung von radioaktiven Somatostatin-Analoga

Somatostatin und seine Analoga wie Octreotid binden kompetitiv an Somatostatin-Rezeptoren und können die Wirksamkeit von radioaktiven Somatostatin-Analoga beeinträchtigen.
Die Verabreichung von Octreotid-hameln sollte 24 Stunden vor der Gabe von Lutetium-(^{177}Lu)-Oxodotreotid – einem Radiopharmazeutikum, das an Somatostatin-Rezeptoren bindet – vermieden 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. Bei etwa einem Drittel der Fälle ist der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt.
Die Mehrzahl der Berichte wurde nach der Marktzulassung und mehr als 50 % der Schwangerschaften wurden bei Patientinnen mit Akromegalie berichtet. Die meisten Frauen hatten während des ersten Trimesters der Schwangerschaft Octreotid in Dosen von 100 bis 1200 Mikrogramm/Tag Octreotid s. c. oder 10 bis 40 mg/Monat der Formulierung mit verzögerter Abgabe von Octreotid erhalten. Bei etwa 4 % der Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang wurden angeborene Anomalien 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).

Vorsorglich sollte eine Anwendung von Octreotid-hameln während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid bei 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 Laktation behandelt wurden, beobachtet. Bei Dosen von bis zu 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag beeinträchtigte Octreotid die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten jedoch nicht (siehe Abschnitt 5.3)

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

Octreotid-hameln 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-hameln Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Octreotid sind die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinale Nebenwirkungen, 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), weicher Stuhl, verringerte Glukose-Toleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 zusammengefassten unerwünschten Arzneimittelwirkungen stammen aus klinischen Studien mit Octreotid.

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind nach Häufigkeit aufgelistet, die häufigsten zuerst und nach folgender Regel: *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 Einzelfälle). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gallenblase und verwandte Reaktionen
Es wurde gezeigt, dass Somatostatin-Octreotid-hameln-Analoga die Kontraktilität der Gallenblase hemmen und die Gallensekretion verringern, was zu Abnormalitäten der Gallenblase oder zu Gallengries führen kann. Die Entwicklung von Gallensteinen wurde in 15 bis 30 % der Langzeitempfänger von s. c. Octreotide. Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung (40 bis 60 Jahre) beträgt 5 bis 20 %. Wenn Gallensteine auftreten, sind sie in der Regel asymptomatisch; symptomatische Steine sollten entweder durch Auflösungstherapie mit Gallensäuren oder durch eine Operation behandelt werden.

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

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-hameln ein zeitlicher Abstand eingehalten wird, die Injektion also zwischen den Mahlzeiten oder vor dem Zubettgehen erfolgt.

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz.
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, weicher Stuhl, entfärbter Fäzes.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen.
Häufig:	Schwindel.
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Schilddrüsenerkrankung (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes gesamt-T4 und freies T4).
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Cholelithiasis.
Häufig:	Cholezystitis, Gallengries, Hyperbilirubinämie.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie.
Häufig:	Hypoglykämie, gestörte Glukosetoleranz, Anorexie.
Gelegentlich:	Dehydratation.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Injektionsstelle.
Häufig:	Asthenie.
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasenwerte.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopezie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe.
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie.
Gelegentlich:	Tachykardie.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Spontanerfassung

Erkrankungen des Blut- und lymphatischen Systems
Thrombocytopenia.
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
Rhythmusstörungen.
Untersuchungen
Erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhter Spiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase.

Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen
Überempfindlichkeit und allergische Reaktionen wurden nach der Markteinführung berichtet. Wenn diese auftreten, betreffen sie meistens die Haut, selten den Mund und die Atemwege. Isolierte Fälle von anaphylaktischem Schock wurden berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle
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 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 Octreotid-hameln berichtet, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwand. Außerdem wurde über eine durch Gallensteine induzierte Pankreatitis bei Patienten berichtet, die Octreotid-hameln subkutan als Langzeitbehandlung erhielten.

Herzerkrankungen
Bradykardie ist eine häufige Nebenwirkung mit Somatostatin-Analoga. 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 und unspezifische ST-T-Veränderungen, beobachtet. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit Octreotidacetat ist nicht bewiesen, da viele dieser Patienten Herzerkrankungen aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie
Eine Thrombozytopenie wurde während der Zeit nach der Markteinführung berichtet, insbesondere während der Behandlung mit Octreotide (i. v.) bei Patienten mit Leberzirrhose. Dies ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

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

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Octreotid 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 (1.000 Mikrogramm 3-mal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Blutdruckabfall, Herzstillstand, Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwächeanfall, Lethargie, Gewichtsverlust, Hepatomegalie und Laktazidose.

Es gab Berichte über atrioventrikuläre Blöcke (einschließlich kompltter atrioventrikulärer Blockierung) bei Patienten, die 100 Mikrogramm/Stunde Dauerinfusion und/oder Octreotid intravenös als Bolus erhielten (50 Mikrogramm Bolus gefolgt von 50 Mikrogramm/Stunde Dauerinfusion).

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 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 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 besitzt zudem eine größere Selektivität für die Suppression von GH und von 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 Thyreotropin 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 in 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-hameln die folgenden Wirkungen:

Karzinoid-Tumoren
Die Anwendung von Octreotid-hameln 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 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-hameln 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-hameln wenig beeinflusst; der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika wird in der Regel nicht vermindert. Octreotid-hameln bessert bei betroffenen Patienten einen bestehenden Durchfall und führt dadurch zu einer Gewichtszunahme. Die Behandlung mit Octreotid-hameln bewirkt oft eine sofortige Senkung des Glukagon-Plasmaspiegels, jedoch bleibt dieser Rückgang in der Regel über einen längeren Behandlungszeitraum nicht bestehen, obwohl die Besserung der Symptomatik anhält.

Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom
Die Hypersekretion von Magensäure lässt sich in der Regel mit Protonenpumpenhemmern oder H_2-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H_2-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern. Octreotid-hameln 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.

Insulinomas
Die Verabreichung von Octreotid-hameln 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-hameln 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.

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

Blutende gastroösophageale Varizen
Bei Patienten mit gastroösophagealen Varizenblutungen infolge einer zugrundeliegenden Zirrhose führt die Behandlung mit Octreotid-hameln 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 von TSH-sezernierenden hypophysären Adenomen
Die Behandlungseffekte von Octreotid-hameln 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 Thyroidhormone), während bei 67 % (n = 28) eine Normalisierung von TSH und der Thyroidhormone 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 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-hameln, 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, der 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 Laktation 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 wurden. 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

(S)-Milchsäure,
Natriumchlorid,
Natriumhydroxid zur pH Anpassung,
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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung in Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung bei Lagerung in Glasflaschen:
Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung konnte bei 25 °C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort benutzt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Für den täglichen Gebrauch darf Octreotid-hameln unter 30 °C für bis zu 30 Tage aufbewahrt werden.
Nicht einfrieren. Die Fertigspritze im Blister aufbewahren, um das Produkt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in Spritzenzylinder aus Typ-I-Glas mit Nadel und festem Nadelschutz und einem Kolbendichtungsstopfen (Brombutyl). 5, 6 oder 30 Fertigspritzen, verpackt in einer thermogeformten, weißen, undurchsichtigen PVC-Blisterpackung, versiegelt mit einer Aluminiumfolie.

Es werden möglicherweise nicht alle 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 beseitigen.

Vor der Anwendung muss die Lösung optisch hinsichtlich Veränderungen der Farbe oder dem Vorhandensein von Feststoffteilchen überprüft werden.
Es wird nicht empfohlen, Octreotid-hameln Lösungen zur Injektion mit anderen Lösungen außer mit 0,9 % Natriumchloridlösung zu mischen oder zu verdünnen.

Nur zum Einmalgebrauch.

Subkutane Verabreichung:
Octreotid-hameln sollte subkutan ohne Rekonstitution oder Verdünnung verabreicht werden.

Intravenöse Verabreichung:
Bei ***GEP-Tumor,*** wenn eine schnelle Reaktion erforderlich ist (i. v. Verabreichung als Bolus): Octreotid-hameln sollte mit einer 0,9 % (w/V) Natriumchloridlösung verdünnt werden. Das Verhältnis darf 1 : 100 nicht überschreiten.

Blutende gastroösophageale Varizen
Wenn das Produkt als intravenöse Infusion verabreicht wird, sollte der Inhalt einer 500 Mikrogramm-Spritze in 60 ml Natriumchloridlösung verdünnt werden, und die Lösung über eine Infusionspumpe infundiert werden. Dieses Verfahren muss so oft wie nötig wiederholt werden, bis die vorgeschriebene Behandlungsdauer abgeschlossen ist. Octreotid-hameln kann in niedrigeren Konzentrationen infundiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chemi S.p.A.
Via Dei Lavoratori 54
20092 Cinisello B. (Mailand) Italien
Tel. +39 02.64.431
Fax. +39 02.61.28.960
e-mail: chemi@italfarmacogroup.com

Vertrieb:
hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

78135.00.00
78136.00.00
78137.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.02.2011/23.05.2015

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt