

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml
Injektionslösung
Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml
Injektionslösung
Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml
Injektionslösung
Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1 ml Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung enthält 50 µg Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1 ml Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung enthält 100 µg Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1 ml Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung enthält 500 µg Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung

1 ml Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung enthält 200 µg Octreotid als Octreotidacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klar, farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von gastroenteropankreatischen (GEP) Tumoren wie

- Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoide-Syndroms
- VIPome
- Glukagonome

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

Akromegalie:

Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon (GH)- und Insulin-like growth factor-I-(IGF-1)-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, die auf eine chirurgische Behandlung oder eine Strahlentherapie nicht ausreichend ansprechen:

- Kurzzeitbehandlung vor Operationen an der Hypophyse oder
- Langzeittherapie von Patienten, bei denen sich ein Eingriff an der Hypophyse, die Strahlentherapie oder die Verabreichung von Dopaminagonisten als nicht ausreichend wirksam erwiesen hat, sowie zur Überbrückung, bis die chirurgische Behandlung ihre volle Wirkung zeigt
- Octreotid ist zur Behandlung von Akromegaliepatienten indiziert, bei denen ein operativer Eingriff nicht in Betracht kommt

In Kurzzeitstudien konnte gezeigt werden, dass es in manchen Fällen (vor der Operation) zu einer Verkleinerung von Tumoren kommt. Ein weiterer Tumorrückgang ist jedoch unter der Wirkung einer Langzeittherapie nicht zu erwarten.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreaschirurgie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Subkutane Anwendung

Octreotid Hospira ist durch subkutane Injektion ohne vorherige Rekonstitution oder Verdünnung zu verabreichen.

Intravenöse Anwendung

GEP Tumore, bei denen ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist (i. v. Bolus):
Octreotid Hospira ist mit 0,9%iger Kochsalzlösung zur Injektion im Verhältnis von nicht mehr als 1:100 zu verdünnen. Eine Verdünnung mit Glucoselösung ist nicht empfohlen.

Um Schmerzen an der Injektionsstelle zu vermindern, sollte man die Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur bringen. Kurz aufeinander folgende Injektionen an der gleichen Stelle sind zu vermeiden.

Octreotid Hospira ist vor der Anwendung einer Sichtprüfung zu unterziehen. Nur klare Lösungen ohne Schwebeteilchen dürfen verwendet werden.

GEP Tumore:

Die Initialdosis beträgt 1- oder 2-mal täglich 0,05 mg als s. c. Injektion. Unter Berücksichtigung der erzielten Wirkung kann die Dosierung schrittweise auf 3-mal täglich 0,1–0,2 mg erhöht werden. Ausnahmeweise können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosis ist von Fall zu Fall verschieden. Die maximale Tagesdosis beträgt 0,6 mg.

Das Arzneimittel ist bevorzugt subkutan anzuwenden. Ist jedoch ein rascher Wirkungseintritt erforderlich, z. B. bei akuten Zuständen von Karzinoidepatienten, kann die empfohlene Anfangsdosis nach Verdünnung und unter Überwachung der Herzrhythmusaktivität im EKG als intravenöser Bolus gegeben werden.

Sprechen karzinoide Tumore nicht innerhalb einer Woche auf die höchste verträgliche Dosis von Octreotid an, ist die Behandlung abbrechen.

Akromegalie:

Zu Beginn der Behandlung gibt man 3-mal täglich 0,05–0,1 mg s. c.. In den meisten Fällen erweist sich 0,2–0,3 mg als optimale Tagesdosis. Eine Höchstdosis von täglich 1,5 mg darf nicht überschritten werden. Dosisanpassungen sollten anhand einer monatlichen Bestimmung der Plasmaspiegel von zirkulierenden Wachstumshormonen (GH oder IGF-1) sowie von Veränderungen des Krankheitsbildes und eventueller Nebenwirkungen vorgenommen werden.

Wenn es innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Octreotid zu keiner deutlichen Absenkung der Wachstumshormonspiegel (GH) und zu keiner Besserung

der klinischen Symptome kommt, ist die Behandlung abzusetzen.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreaschirurgie:

Die empfohlene Dosierung beträgt 3-mal täglich 0,1 mg an sieben aufeinander folgenden Tagen. Die Behandlung beginnt am Operationstag mindestens 1 Stunde vor der Laparotomie.

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz:

Eine Niereninsuffizienz beeinflusst nicht die Gesamtbelastung mit subkutan injiziertem Octreotid (AUC: Fläche unter der Zeit-Konzentrations-Kurve), daher ist eine Dosisanpassung von Octreotid nicht erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit Leberinsuffizienz:

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit von Octreotid erhöht sein. Eine Anpassung der Erhaltungsdosis kann sich als notwendig erweisen.

Anwendung bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten war unter der Behandlung mit Octreotid kein Hinweis auf eine geringere Verträglichkeit oder auf die Notwendigkeit einer Veränderung der Dosis zu erkennen.

Anwendung bei Kindern:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Octreotid bei Kindern im Alter von bis zu 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Octreotid Hospira Injektionslösungen enthalten Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

Octreotid darf nur unter ärztlicher Überwachung in einer Klinik, die über geeignete Einrichtungen für Diagnose und Auswertung des Therapieeffekts verfügt, angewendet werden.

Da Wachstumshormon-sekernierende Hypophysentumore manchmal expandieren und dadurch schwerwiegende Komplikationen verursachen können (z. B. Einengung des Gesichtsfeldes), ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten nötig. Sobald Anzeichen einer Tumorexpansion auftreten, sind alternative Behandlungsmethoden zu erwägen.

Der therapeutische Nutzen einer Senkung der Plasmaspiegel von Wachstumshormon (GH) und einer Normalisierung der Konzentration von insulinähnlichem Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) bei akromegalischen Frauen könnte möglicherweise zu einer Wiederherstellung der Fertilität führen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten daher bei Bedarf angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid einen entsprechenden Schwangerschaftsschutz anzuwenden (siehe

Octreotid Hospira



Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Unter einer Langzeittherapie mit Octreotid ist die Schilddrüsenfunktion der Patienten (TSH- und Schilddrüsenhormon-Spiegel) zu überwachen.

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Octreotid überwacht werden. Bei Patienten mit Zirrhose kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

GEPTumore

In seltenen Fällen lässt sich die Symptomatik endokriner, gastroenteropankreatischer Tumore mit Octreotid nicht mehr beherrschen, so dass stark ausgeprägte Symptome schon nach kurzer Zeit erneut auftreten.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Über Bradykardie wurde häufig berichtet. Dosisanpassungen von Arzneimitteln wie z. B. Betablockern, Kalziumkanalblockern oder von Substanzen, die den Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt regulieren, können notwendig sein.

Glukose Metabolismus

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

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

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes kann der Bedarf an Insulin oder oraler hypoglykämischer Mittel durch die Gabe von Octreotid Hospira vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Octreotid die postprandiale Glykämie erhöhen.

Die Blutzuckerspiegel und die antidiabetische Behandlung sind daher insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Octreotid Hospira oder bei einer Dosisänderung sorgfältig zu überwachen.

Erkrankungen der Gallenblase und verwandte Erkrankungen

Octreotid übt einen inhibierenden Effekt auf die Gallenblasenmobilität, Gallensäuresekretion und Gallenfluss aus. Damit einhergehend wurde über die Entstehung von Gallensteinen berichtet (geschätzte Häufigkeit zwischen 15 % und 30 %). Die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung be-

trägt 5–20 %. Bei einer Langzeittherapie mit Octreotid wird daher eine Ultraschalluntersuchung auf Gallensteine vor Behandlungsbeginn und danach in ca. 6-monatigen Abständen empfohlen. Gallensteine sind bei Octreotidpatienten normalerweise asymptomatisch. Beschwerden verursachende Gallensteine sind wie üblich zu behandeln.

Ösophagusvarizen

Da nach Blutungsepisoden aufgrund von Ösophagusvarizen bei Patienten mit prä-existent Diabetes ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines insulinabhängigen Diabetes oder für Änderungen des Insulinbedarfs besteht, ist eine geeignete Überwachung der Blutglukosespiegel obligat.

Beschwerden am Verabreichungsort

In einer 52-Wochen Toxizitätsstudie in Ratten wurden nur bei der höchsten Dosis, insbesondere bei männlichen Ratten, an der subkutanen Injektionsstelle Sarkome beobachtet (diese Dosis entspricht der 40-fachen maximalen humanen Dosis). In einer 52-Wochen Toxizitätsstudie in Hunden wurden keine hyperplastischen oder neoplastischen Läsionen an der subkutanen Injektionsstelle beobachtet. Bei Patienten, die bis zu 15 Jahre mit Octreotid behandelt wurden, gab es keine Berichte über die Bildung von Tumoren an der Injektionsstelle. Alle derzeit zur Verfügung stehenden Informationen deuten darauf hin, dass die Befunde in Ratten Spezies-spezifisch sind und keine Bedeutung für die Anwendung des Arzneimittels beim Menschen haben.

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Absorption von Diätfetten verändern.

Bei einigen Patienten wurden unter Octreotid-Therapie verminderte Vitamin-B₁₂-Spiegel und ein anomaler Schilling's Test beobachtet. Während der Therapie mit Octreotid wird bei Patienten, bei denen schon einmal ein Vitamin B₁₂-Mangel aufgetreten ist, empfohlen, die Vitamin-B₁₂-Spiegel regelmäßig zu kontrollieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciclosporin: Octreotid kann die intestinale Resorption von Ciclosporin verringern. Ciclosporin-Spiegel sollten überwacht und die Dosis bei Bedarf erhöht werden.

Cimetidin: Octreotid kann die Resorption von Cimetidin verzögern. Eine Dosisanpassung von Cimetidin kann erforderlich sein.

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

Eine begrenzte Zahl von Veröffentlichungen weist darauf hin, dass Somatostatin-Analoga wegen der Reduktion des Wachstumshormon-Spiegels die metabolische Clearance von Substanzen verringern könnten, die über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden. Weil ein solcher Effekt für Octreotid nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite be-

sitzen (z. B. Chinin, Terfenadin, Carbamazepin, Digoxin, Warfarin), nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Octreotid angewendet werden.

Octreotid kann die Leberdurchblutung um ca. 30 % herabsetzen. Daher sollte ein Risiko für Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, deren Metabolismus abhängig von der Leberdurchblutung ist, in Betracht gezogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Behandlung mit Octreotid und ihren Effekten auf die Fertilität vor.

Schwangerschaft

Octreotid soll schwangeren Frauen nur aus zwingenden Gründen verschrieben werden (siehe auch Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Zur Verwendung von Octreotid in der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor. Wegen seiner inhibitorischen Wirkung auf das Wachstumshormon wird angenommen, dass Octreotid ein Risiko für den Fetus darstellt.

Es gibt keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Octreotid bei schwangeren Frauen. Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung wurde über eine begrenzte Zahl von Schwangerschaften bei Patientinnen mit Akromegalie berichtet. In der Hälfte der Fälle ist der Schwangerschaftsausgang jedoch unbekannt. Die meisten Frauen waren während des ersten Trimesters der Schwangerschaft Octreotid ausgesetzt, wobei die Dosen von 0,1–0,3 mg/Tag Octreotid s.c. reichten. Bei etwa zwei Drittel der Fälle mit bekanntem Ausgang entschieden sich die Frauen dafür, die Behandlung mit Octreotid während der Schwangerschaft fortzusetzen. Bei den Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang wurden keine Fälle angeborener Anomalien oder Missbildungen aufgrund der Octreotid-Anwendung beschrieben.

Das Arzneimittel sollte bei solchen Patientinnen nur aus zwingenden Gründen angewandt werden.

In Tierversuchen zeigte sich bei den Nachkommen vor der Entwöhnung eine vorübergehende Wachstumsverlangsamung (siehe Abschnitt 5.3), möglicherweise infolge des spezifischen endokrinen Profils der untersuchten Spezies. Es gab keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Frauen unter einer Behandlung mit Octreotid sollten nur stillen, wenn dies unbedingt erforderlich ist. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Octreotid in die Muttermilch ausgeschieden wird.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Octreotid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen im Rahmen einer Octreotid-Behandlung sind Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, gastrointestinale Beschwerden, Leber- und Gallenerkrankungen sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

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

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.

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

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

Gastrointestinale Nebenwirkungen können vermindert werden, wenn die Injektionen zeitlich möglichst getrennt von den Mahlzeiten erfolgen, d. h. zwischen den Mahlzeiten oder abends vor dem Zubettgehen.

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

Vereinzelt wurde über eine Gallenkolik nach einem abrupten Absetzen von Octreotid in Patienten mit Akromegalie berichtet, bei denen sich Gallenschlamm oder Gallensteine entwickelt hatten.

Sowohl bei Patienten mit Akromegalie als auch mit Karzinoid-Syndrom wurden

EKG-Veränderungen wie QT-Verlängerung, Achsen-Verschiebung, frühe Repolarisation, Niederspannung, R/S-Übergang, frühe R-Wellen-Entwicklung und unspezifische ST-T-Wellen-Änderungen berichtet. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit Octreotid ist nicht bewiesen, da viele dieser Patienten zugrunde liegende Herzerkrankungen aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die in **Tabelle 1** auf Seite 4 aufgelisteten Nebenwirkungen und die Häufigkeit ihres Auftretens stammen aus klinischen Studien (Informationen aus der Fachinformation des Referenzarzneimittels).

Es gibt Einzelfallberichte über Gallenkoliken nach abruptem Absetzen des Arzneimittels bei Patienten mit Akromegalie, die Gallengrieß oder Gallensteine entwickelt hatten.

Die Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung in **Tabelle 2** auf Seite 4 wurden freiwillig berichtet, und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels zuverlässig zu bestimmen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von wesentlichen Überdosierungen von Octreotid bei Erwachsenen und Kindern berichtet. Bei Erwachsenen betrugen die Dosierungen 2,4–6 mg/Tag als Dauerinfusion (0,1–0,25 mg/Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (1,5 mg 3-mal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Blutdruckabfall, Herzstillstand, Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwächeanfall, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktatazidose.

Bei Kindern betrugen die Dosierungen 0,05–3 mg/Tag als Dauerinfusion (0,0021–0,5 mg/Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (0,05–0,1 mg). Die einzige berichtete unerwünschte Wirkung war eine milde Hyperglykämie.

Bei Tumorpatienten, die Octeotrid in Dosierungen von 3–30 mg/Tag subkutan in ab-

geteilten Dosen erhalten haben, wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet.

Therapie von Intoxikationen

Die Behandlung einer Überdosierung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 8.1.3. Wachstumshormonhemmstoffe
ATC-Code: H01CB02.

Octreotid ist ein synthetisches Octapeptid-analogon des natürlich vorkommenden Somatostatins mit ähnlichen pharmakologischen Wirkungen, aber einer längeren Wirkungsdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion des Wachstumshormons sowie von Peptiden und Serotonin, die im endokrinen, gastroenteropankreatischen System, also im Magen, Darm und Pankreas gebildet werden (z. B. Gastrin, Insulin und Glukagon).

Bei Patienten, deren Beschwerden auf andere Therapieformen wie operative Maßnahmen, Embolisierung der Leberarterie oder Chemotherapie nicht ansprachen, bewirkt Octreotid eine Besserung der durch funktionelle Tumore des endokrinen, gastroenteropankreatischen Systems (Magen, Darm und Pankreas) hervorgerufenen Symptome.

Die Wirkung von Octreotid auf Größe und Wachstum von Tumoren sowie auf die Entstehung von Metastasen wurde noch nicht eindeutig dokumentiert.

Bei **gesunden Probanden** konnte gezeigt werden, dass Octreotid die durch Arginin, körperliche Bewegung und durch eine insulinbedingte Hypoglykämie stimulierte Freisetzung von Wachstumshormon sowie die durch das Thyrotropin-releasing-Hormon (TRH) angeregte Freisetzung des thyroidstimulierenden Hormons (TSH) inhibiert.

Im Gegensatz zu Somatostatin kommt die Hemmwirkung von Octreotid bevorzugt auf das Wachstumshormon und auf Glukagon und in geringerem Maße auf Insulin zur Geltung. Das Absetzen einer Behandlung führt nicht zu einem mit einer Hypersekretion von Hormonen verbundenen Rebound-Effekt.

Bei Patienten mit Karzinoiden kann Octreotid eine symptomatische Besserung herbeiführen, insbesondere von Flush und Diarrhö. In vielen Fällen kommt es dabei zu einem Absinken des Serotoninspiegels im Plasma und einer Verminderung der Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA) im Harn.

Das biochemische Merkmal von **VIPomen** ist eine übermäßige Produktion des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP). In den meisten Fällen schwächt Octreotid die für dieses Krankheitsbild charakteristische, schwere sekretorische Diarrhö ab und verbessert damit die Lebensqualität des Patienten. Gleichzeitig kommt es zu einer Besserung der damit einhergehenden Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie. Der

Tabelle 1: Zusammenfassung der mit Octreotid berichteten Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. vermindertes TSH, vermindertes Gesamt T4, vermindertes freies T4)			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	verringerte Glukose-Toleranz, Hypoglykämie, Anorexie	Dehydratation		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel			
Herzerkrankungen		Bradykardie	Tachykardie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (1)	Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Blähungen, Übelkeit	Dyspepsie, aufgeblähter Bauch, ungeformter Stuhl, entfärbter Stuhl, Steatorrhö, Erbrechen		Akute Pankreatitis, Fälle von Gallenstein induzierter Pankreatitis (2), schwere Oberbauchschmerzen, abdominale Druckempfindlichkeit, schmerzhafte Bauchdeckenabwehrspannung, akuter Darmverschluss	
Leber- und Gallenerkrankungen (3)	Gallensteine	Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie, Gallensteine	Störungen der Leberfunktion		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Juckreiz, Hautausschlag und Haarausfall		Überempfindlichkeit, Hautreaktionen, Exantheme	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (4)	Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle				
Untersuchungen		Erhöhte Transaminasenspiegel			

(1) Zur Reduzierung von gastrointestinalen Nebenwirkungen sollte Octreotid zwischen den Mahlzeiten oder vor dem Schlafengehen verabreicht werden.

(2) Dieser Effekt wird allgemein während der ersten Stunden oder Tage der Octreotid-Behandlung beobachtet und ist nach Beendigung der Behandlung reversibel.

(3) Gallensteinbildung bei lang dauernder Behandlung (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

(4) Reaktionen an der Injektionsstelle sind im Allgemeinen schwach ausgeprägt und von kurzer Dauer. Zur Abschwächung der lokalen Beschwerden bringt man die Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur oder man injiziert eine kleinere Menge einer höher konzentrierten Lösung.

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung

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

Flüssigkeits- und Elektrolytbedarf des Patienten geht zurück. In manchen Fällen zeigt sich im Computertomogramm eine Verlangsamung oder ein Stillstand des Tumorwachstums, oder sogar eine Tumorschrumpfung, insbesondere von Leber-

metastasen. Die klinische Besserung ist gewöhnlich mit einer Herabsetzung der VIP-Spiegel im Plasma verbunden, die bis in den Normbereich absinken können.

Bei **Glukagonomen** führt die Verabreichung von Octreotid in den meisten Fällen

zu einer deutlichen Besserung des für dieses Krankheitsbild typischen nekrolytischen Erythema migrans. Octreotid übt auf den häufig mit Glukagonomen verbundenen, mäßig starken Diabetes mellitus keine deutlich ausgeprägte Wirkung aus und ver-

ringert gewöhnlich den Bedarf an Insulin und oralen Antidiabetika nicht. Es verursacht aber eine Besserung der Diarrhö und damit eine Gewichtszunahme des Patienten. Obwohl es unter Octreotid häufig zu einem sofortigen Absinken der Glukagonspiegel im Plasma kommt, bleibt dieser Effekt im Verlaufe einer Langzeittherapie gewöhnlich nicht bestehen, dennoch hält die symptomatische Besserung an.

Bei Patienten mit **Akromegalie** bewirkt Octreotid eine Herabsetzung der Wachstumshormon- und IGF-1-Spiegel im Plasma. Bei über 90 % der Patienten sinken die Wachstumshormonspiegel um ca. 50 % oder noch stärker ab. In ca. 50 % aller Fälle lässt sich eine Herabsetzung der Wachstumshormonspiegel im Plasma auf unter 5 ng/ml erreichen. Bei den meisten Patienten ist unter Octreotid eine deutliche Abschwächung der klinischen Symptome wie Kopfschmerzen, Schwellung von Haut und Weichteilen, Hyperhidrose, Arthralgie und Parästhesie zu verzeichnen. Bei Patienten mit einem großvolumigen Hypophysenadenom kann Octreotid eine Schrumpfung der Tumormasse herbeiführen.

In der **Pankreaschirurgie** kommt es unter der peri- und postoperativen Verabreichung von Octreotid normalerweise weniger häufig zu den typischen postoperativen Komplikationen (z. B. Pankreasfisteln, Abszesse und nachfolgende Sepsis, postoperative, akute Pankreatitis).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Subkutan verabreichtes Octreotid wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30 Minuten erreicht.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 0,27 l/kg und die Gesamtkörperclearance 160 ml/min. Die Substanz wird zu ca. 65 % an die Plasmaproteine gebunden. Die Bindung von Octreotid an die Blutzellen ist gering.

Elimination

Nach subkutaner Verabreichung beträgt die Eliminationshalbwertszeit 100 Minuten. Nach intravenöser Gabe verläuft die Elimination in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 10 bzw. 90 Minuten. Die Substanz wird hauptsächlich mit dem Faeces und zu ca. 32 % in unveränderter Form im Urin ausgeschieden.

Die Gesamtexposition (AUC) von Octreotid nach subkutaner Injektion wird durch eine Niereninsuffizienz nicht beeinflusst. Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationsgeschwindigkeit vermindert sein, nicht jedoch bei Patienten mit Fettleber.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Akute Toxizitätsstudien mit Octreotid beim Meerschweinchen ergaben LD₅₀-Werte von 72 mg/kg i.v. und 470 mg/kg s.c. Bei der Maus betrug die LD₅₀ nach intravenöser Gabe 18 mg/kg. Octreotidacetat erwies sich bei Hunden, die mit bis zu 1 mg/kg als i.v. Bolusinjektion behandelt wurden, als gut verträglich.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Hunden mit 2-mal täglich bis zu 0,5 mg/kg i.v. kam es zu fortschreitenden Veränderungen der azidophilen, prolactinhaltigen Zellen in der Hypophyse. Weitere Untersuchungen zeigten, dass sich diese Veränderungen im physiologischen Bereich bewegten und anscheinend in keinem Zusammenhang mit der Verabreichung von Octreotid stehen. Signifikante Veränderungen der Hormonspiegel im Plasma waren nicht zu erkennen. Weibliche Rhesusaffen, die drei Wochen lang ebenfalls mit 2-mal täglich 0,5 mg/kg behandelt wurden, zeigten weder Veränderungen der Hypophyse noch der Plasmaspiegel von Wachstumshormon, Prolactin oder Glukose.

Lokale Verträglichkeit

Während die saure Injektionslösung bei der Maus nach mehrmaliger Injektion Entzündungen und Fibroplasie auslöste, war bei Meerschweinchen, die Octreotidacetat intrakutan erhielten, kein Hinweis auf Überempfindlichkeitsreaktionen zu beobachten.

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. 40-mal höher als die maximale Dosis in der Humanmedizin). In einer über 52 Wochen durchgeführten Toxizitätsstudie an Hunden waren an der subkutanen Injektionsstelle keine hyperplastischen oder neoplastischen Schäden zu erkennen. Bei Patienten, die bis zu 15 Jahre lang mit Octreotid behandelt wurden, wurde von keiner Tumorbildung an der Injektionsstelle berichtet. Alle zurzeit verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass die bei der Ratte erzielten Ergebnisse speziespezifisch sind und für die Verwendung dieser Substanz beim Menschen keine Bedeutung haben.

Mutagenität

Bei den herkömmlichen in-vitro-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Octreotid und/oder seine Metaboliten kein mutagenes Potential besitzen. In vitro wurde an V79 chinesischen Hamsterzellen eine erhöhte Häufigkeit von Chromosomenveränderungen beobachtet, allerdings nur nach Verwendung hoher, zytotoxischer Konzentrationen. Demgegenüber waren an humanen Lymphozyten nach Inkubation mit Octreotidacetat in vitro keine häufigeren Chromosomenveränderungen festzustellen. In vivo ergab sich kein Hinweis auf eine blastogene Aktivität (Mikronukleus-Test beim Meerschweinchen).

Kanzerogenität

Bei der subkutan mit Octreotid in täglichen Dosen bis zu 1,25 mg/kg Körpergewicht behandelten Mäusen waren nach 52, 104 und 113/116 Wochen bei einigen Tieren Fibrosarkome zu beobachten, und zwar hauptsächlich bei männlichen Tieren. Lokale Tumore traten auch bei Kontrolltieren auf, wurden jedoch auf eine durch die Reizwirkung der sauren Injektionslösung gestörte Fibroplasie zurückgeführt. Bei Meerschweinchen, die tägliche s.c. Injektionen von Octreotid in Dosen bis zu 2 mg/kg er-

halten hatten, waren keine neoplastischen Schäden zu erkennen.

In der Kanzerogenitätsstudie an der Maus wurden auch Adenokarzinome der Gebärmutter Schleimhaut festgestellt. Bei den mit der höchsten Dosis (1,25 mg/kg/Tag s.c.) behandelten Tieren traten diese Adenokarzinome mit statistisch signifikanter Häufigkeit auf. Diese Befunde gingen mit einem häufigeren Auftreten von Endometritis, einer Verringerung der Anzahl der Corpora lutea, einer Verminderung der Mammaadenome und mit einer Erweiterung des Lumens und einem glandulären Uterus einher, was auf ein hormonelles Ungleichgewicht schließen lässt. Die vorliegenden Daten sind ein Hinweis darauf, dass die beobachteten, hormonabhängigen Tumore bei der Maus speziespezifisch sind und für den Menschen keine Bedeutung haben.

Reproduktionstoxizität

Die Fertilitätsstudie sowie die Untersuchungen prä-, peri- und postnataler Wirkungen auf die Ratte mit Dosen bis zu 1 mg/kg/Tag s.c. ergaben keinen nachteiligen Einfluss auf die Fortpflanzungsfähigkeit und die Entwicklung der Feten. Bei den Nachkommen war eine gewisse Wachstumsverzögerung festzustellen. Diese Erscheinung war nur vorübergehend und kann auf die Hemmung des Wachstumshormons durch eine zu starke pharmakodynamische Aktivität zurückzuführen sein.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Tierversuch zeigte sich eine vorübergehende Verlangsamung im Wachstum der Jungtiere, möglicherweise infolge der pharmakodynamischen Wirkung von Octreotid. Hinweise auf eine Foetotoxizität, Teratogenität oder andere Wirkungen auf die Fortpflanzungsfunktion waren hingegen nicht nachzuweisen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 % (Einstellung des pH-Werts)
Natriumacetat-Trihydrat (Einstellung des pH-Werts)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung enthält außerdem das Konservierungsmittel Phenol.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung
Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Arzneimittel in der Originalverpackung:
3 Jahre
Haltbarkeit nach Anbruch des Arzneimittels: Das Arzneimittel muss sofort verwen-

Octreotid Hospira



det werden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu beseitigen.

Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Arzneimittel in der Originalverpackung: 2 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch des Arzneimittels: Das Arzneimittel muss sofort verwendet werden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu beseitigen.

Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung

Arzneimittel in der Originalverpackung: 2 Jahre

Für den täglichen Gebrauch: Nach Anbruch kann das Arzneimittel zwei Wochen bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) aufbewahrt werden. Zur Vermeidung von Kontaminationen wird empfohlen, den Gummistopfen der Durchstechflasche nicht häufiger als 10-mal zu durchstechen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität von Octreotid Hospira nach Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung und Aufbewahrung in PVC-Beuteln oder in Polypropylen-Spritzen wurde für einen Zeitraum von 7 Tagen bei Lagerung unter 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, ist der Anwender verantwortlich für Aufbewahrungszeit und -bedingungen. Die Lösung sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden, es sei denn die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Arzneimittel in der Originalverpackung: Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung

Arzneimittel in der Originalverpackung: Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung

Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung

1 ml Octreotid Hospira Injektionslösung in 2 ml Durchstechflaschen aus Typ 1 Braun-

glas mit einem teflonüberzogenen Gummistopfen, einer Aluminiumversiegelung und einer Flip-Off-Kappe aus Kunststoff. Packungen mit 5 und 30 Durchstechflaschen zu 1 ml Injektionslösung.

Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung

5 ml Octreotid Hospira Injektionslösung in 5 ml Durchstechflaschen aus Typ 1 Braunglas mit einem teflonüberzogenen Gummistopfen, einer Aluminiumversiegelung und einer Flip-Off-Kappe aus Kunststoff. Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen zu 5 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sollten erst unmittelbar vor der Anwendung geöffnet werden. Nicht verwendete Lösung ist zu beseitigen.

Durchstechflaschen mit einer Einzeldosis (50 µg/ml, 100 µg/ml und 500 µg/ml Injektionslösung) sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zur Vermeidung von Kontaminationen wird empfohlen, den Gummistopfen der Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme (1000 µg/5 ml Injektionslösung) nicht häufiger als 10-mal zu durchstechen.

Zur Abschwächung der Beschwerden am Verabreichungsort bringt man die Lösung vor der Injektion auf Raumtemperatur. Kurz aufeinander folgende Injektionen an der gleichen Stelle sind zu vermeiden.

Die Lösung ist vor Verabreichung visuell auf Farbveränderungen und Schwebstoffe zu prüfen. Die Durchstechflaschen enthalten eine klare, farblose Lösung, die frei von Schwebstoffen ist.

Es wird nicht empfohlen, die Octreotid Injektionslösung mit anderen Lösungen als 0,9%iger Kochsalzlösung zu mischen oder zu verdünnen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München
Deutschland

Tel. +49 (0)89 43 77 77-0
Fax +49 (0)89 43 77 77-29
E-Mail: info.de@hospira.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Octreotid Hospira 50 Mikrogramm/ml Injektionslösung:	68003.00.00
Octreotid Hospira 100 Mikrogramm/ml Injektionslösung:	68004.00.00
Octreotid Hospira 500 Mikrogramm/ml Injektionslösung:	68005.00.00
Octreotid Hospira 1000 Mikrogramm/5 ml Injektionslösung:	68006.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. August 2007/16. März 2012

10. STAND DER INFORMATION

11.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt