

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreotid Kabi 0,05 mg/ml Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung enthält Octreotidacetat (entsprechend 0,05 mg Octreotid)

Octreotid Kabi 0,1 mg/ml Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung enthält Octreotidacetat (entsprechend 0,1 mg Octreotid).

Octreotid Kabi 0,5 mg/ml Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit 1 ml Injektionslösung enthält Octreotidacetat (entsprechend 0,5 mg Octreotid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose bis leicht bräunliche Lösung.
pH-Wert der Lösung: 3,9–4,5

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Gastroenteropankreatische (GEP) Tumore

Zur symptomatischen Behandlung endokriner aktiver Tumore des Gastrointestinaltraktes:

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

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

- Akromegalie
Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie keinen Erfolg zeigte.

Eine Octreotid-Therapie ist ferner bei akromegalischen 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.

- Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung
GEP-Tumore

Die Initialdosis beträgt 1 bis 2-mal täglich 0,05 mg Octreotid als s.c. Injektion. Unter Berücksichtigung der Verträglichkeit und der erzielten Wirkung auf die Konzentration der vom Tumor produzierten Hormone (in karzinoiden Tumoren auf die Ausscheidung von 5-Hydroxy-indolessigsäure im Urin) kann die Dosierung schrittweise auf 3-mal täglich 0,1 bis 0,2 mg Octreotid s.c. gesteigert werden. Ausnahmsweise

können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosis soll in jedem Einzelfall speziell angepasst werden.

Die empfohlene Art der Anwendung ist subkutan. Wenn jedoch ein rascher Wirkungseintritt erforderlich ist, z. B. bei akuten Zuständen von Karzinoidpatienten, kann die empfohlene Anfangsdosis nach Verdünnung und unter Überwachung der Herzaktivität als intravenöse Bolusinjektion gegeben werden.

Sprechen karzinoid Tumore nicht innerhalb einer Woche auf die Behandlung an, sollte die Therapie abgebrochen werden.

Akromegalie

Die Anfangsdosis beträgt 0,05–0,1 mg Octreotid s.c. in Abständen von 8 bis 12 Stunden.

Dosierungsanpassungen sollten anhand der monatlichen Bestimmung der GH-Spiegel und/oder IGF-1-Plasmaspiegel (Zielwerte: GH <2,5 ng/ml, 5 mU/l; IGF-1 im Normbereich) und der klinischen Symptome sowie der Verträglichkeit vorgenommen werden.

Bei den meisten Patienten erweist sich 0,2 bis 0,3 mg Octreotid als optimale Tagesdosis. Eine Höchstdosis von 1,5 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine beständige Dosis Octreotid erhalten, sollte die GH-Spiegel-Bestimmung alle 6 Monate durchgeführt werden.

Wenn nach dreimonatiger Octreotid-Therapie und nach Dosisanpassungen die GH-Spiegel nicht nennenswert zurückgehen und sich die klinischen Symptome nicht bessern, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie

Die empfohlene Dosierung beträgt 0,1 mg 3-mal täglich s.c. an 7 aufeinander folgenden Tagen. Die Behandlung beginnt am Operationstag mindestens 1 Stunde vor der Laparotomie.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hat keinen Einfluss auf die Gesamtbelastung mit subkutan injiziertem Octreotid (AUC: Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve), daher ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Erfahrung mit der Anwendung von Octreotid bei Kindern und Jugendlichen ist begrenzt. Es kann derzeit keine Empfehlung für eine Dosierung gegeben werden.

Art der Anwendung

Subkutane oder intravenöse Anwendung. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der intravenösen Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Dieses Arzneimittel ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungAllgemein

Da sich Wachstumshormon-absondernde Hypophysentumore manchmal vergrößern und dabei schwerwiegende Komplikationen verursachen können (z. B. Einschränkungen des Gesichtsfeldes), ist es wichtig, dass alle Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei Anzeichen einer Tumorergrößerung sind andere Behandlungsmethoden angezeigt.

Eine lebenslange Behandlung kann erforderlich sein bei Patienten mit Wachstumshormon-absondernden Tumoren, falls eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie nicht möglich ist.

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

Bei Patienten, die eine Langzeitbehandlung mit Octreotid erhalten, sollte die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

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.

Lokale Reaktionen 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.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Über Bradykardie wurde gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Anpassung der Dosierung folgender Arzneimittel kann notwendig sein: Betablocker, Kalziumkanalblocker und Arzneimittel, die den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt kontrollieren.

GEP endokrin aktive Tumore

Im Zusammenhang mit der Behandlung von endokrinen aktiven Tumoren des Magen-Darm-Traktes gibt es seltene Fälle eines plötzlichen Verlusts der Symptomkontrolle durch Octreotid mit einem raschen Wiederauftreten schwerwiegender Symptome.

**Octreotid Kabi 0,05 mg/ml/0,1 mg/ml/0,5 mg/ml
Injektionslösung****Fresenius Kabi**Glucosestoffwechsel

Auf Grund der hemmenden Wirkung auf die Sekretion von Wachstumshormon, Glucagon und Insulin kann Octreotid den Glucosehaushalt beeinflussen. Die postprandiale Glucosetoleranz kann verringert sein. In einigen Fällen kann der Status einer persistenten Hyperglykämie als Ergebnis der chronischen Anwendung induziert werden. Auch Hypoglykämie wurde beobachtet. Routinemäßige Überprüfung der Glucosekonzentration im Blut sollten in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Insulinomen kann Octreotid auf Grund seiner größeren relativen sekretionshemmenden Wirkung auf GH und Glucagon als auf Insulin und wegen der kürzeren Dauer der Hemmwirkung auf Insulin die Intensität und Dauer einer Hypoglykämie verstärken. Wenn Octreotid einem Patienten mit Insulinomen verabreicht wird, ist eine enge Überwachung zu Beginn der Therapie und bei jeder Dosisänderung notwendig. Ein Behandlungsbeginn im Krankenhaus sollte erwogen werden. Starke Schwankungen der Glucosekonzentration im Blut können möglicherweise durch häufigere Verabreichung kleinerer Dosen verringert werden.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes kann der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika durch die Gabe von Octreotid vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Octreotid die postprandiale Glykämie erhöhen. Es wird daher empfohlen, die Glucosetoleranz und die antidiabetische Behandlung zu überwachen.

Gallenblase und verwandte Ereignisse

Octreotid hemmt die Motilität der Gallenblase, die Sekretion und den Fluss der Gallensäure; außerdem besteht ein belegter Zusammenhang mit der Bildung von Gallensteinen. Die Häufigkeit der Bildung von Gallensteinen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Octreotid wird auf 15–30 % geschätzt.

Daher wird eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor Beginn der Behandlung mit Octreotid und danach in Abständen von 6–12 Monaten empfohlen. Wenn Gallensteine auftreten, sind diese normalerweise asymptomatisch; Beschwerden verursachende Steine sollten wie üblich behandelt werden, wobei auf das sofortige Absetzen des Arzneimittels besonders zu achten ist.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Beschwerden am Verabreichungsort

In einer 52-Wochen-Studie an Ratten wurden, vor allem bei Männchen, nur bei der höchsten Dosis (ungefähr 40-fache maximale Humandosis) Sarkome an der s.c.-Injektionsstelle beobachtet. In einer 52-Wochen-Studie bei Hunden traten an der s.c.-Injektionsstelle keine Hyperplasien oder Neoplasien auf. Es gibt keine Berichte über eine Tumorbildung an der s.c.-Injektionsstelle bei Patienten, die bis zu 15 Jahre mit Octreotid behandelt wurden. Alle derzeit verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass diese

Befunde speziesspezifisch sind und keine Relevanz für die Anwendung des Arzneimittels beim Menschen haben.

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Absorption von Diätfetten verändern. Obwohl ein Ernährungsmangel als Ergebnis von Malabsorption bisher nicht beschrieben wurde, ist es empfehlenswert, die fäkale Fettausscheidung bei Langzeittherapie zu überprüfen und, falls erforderlich, entsprechende therapeutische Maßnahmen einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Lösung, d.h. es ist im Wesentlichen natriumfrei.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen
Arzneimitteln und sonstige
Wechselwirkungen**

Octreotid kann die intestinale Resorption von Ciclosporin vermindern und die Resorption von Cimetidin verzögern.

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

Es gibt einige wenige Hinweise darauf, dass Somatostatin-Analoga wegen der Reduktion des Wachstumshormon-Spiegels 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, ist bei der Anwendung anderer, hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 metabolisierter Arzneimittel, die einen geringen therapeutischen Index besitzen, Vorsicht angezeigt (z. B. Chinin, Carbamazepin, Digoxin, Phenprocoumon und Terfenadin).

Octreotid verringert die Durchblutung der Leber um etwa 30 %. Die Gefahr von Wechselwirkungen mit Substanzen, deren Metabolismus von der Durchblutung der Leber abhängt, sollte daher in Betracht gezogen werden.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und
Stillzeit**Schwangerschaft

Es liegen keine bzw. unzureichende Daten zur Anwendung von Octreotid bei schwangeren Frauen vor. Wegen seiner Hemmwirkung auf das Wachstumshormon, wird angenommen, dass Octreotid ein Risiko für den Fetus darstellt.

Im Tierversuch zeigte sich bei den Nachkommen eine vorübergehende Wachstumsverlangsamung (siehe Abschnitt 5.3), möglicherweise infolge des spezifischen endokrinen Profils der untersuchten Spezies. Ein fetotoxischer, teratogener oder anderer Effekt auf die Fortpflanzung konnte aber nicht

nachgewiesen werden. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Schwangeren Frauen sollte Octreotid Kabi nur bei zwingender Indikationsstellung verabreicht werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung eine ausreichende Kontrazeptionsmethode anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Ein Risiko für Neugeborene oder Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Octreotid nicht stillen. In Tierstudien wurde gezeigt, dass Octreotid in die Muttermilch ausgeschieden wird.

Fertilität

Störungen der Fertilität können während der Behandlung von Akromegalie mit Octreotid beseitigt werden.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-
tüchtigkeit und die Fähigkeit zum
Bedienen von Maschinen**

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

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung 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-T4 und freies T4), ungeformter Stuhl, verringerte Glucosetoleranz, 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 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.

Obwohl die gemessene fäkale Fettausscheidung 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 vom Auftreten einer Pankreatitis innerhalb der ersten Stunden oder Tage der 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 Langzeitbehandlung erhielten.

Nach dem plötzlichen Absetzen des Arzneimittels trat bei Patienten mit Akromegalie, die Gallengriß oder Gallensteine entwickelt hatten, in einzelnen Fällen eine Gallenkolik auf.

Sowohl bei Patienten mit Akromegalie als auch mit Karzinoid-Syndrom wurde während der Octreotid-Therapie über 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 Octreotidacetat ist nicht bewiesen, da viele dieser Patienten Herzerkrankungen aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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 ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Nach der Markteinführung

Die Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung in Tabelle 2 wurden freiwillig berichtet,

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und ungebundenes T4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie
Häufig:	Hypoglykämie, verringerte Glucosetoleranz, Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie
Gelegentlich:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Sehr häufig:	Diarrhö, krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, Entfärbung der Fäzes
Selten:	akuter Darmverschluss, schwere epigastrische Schmerzen, druckempfindliches und geblähtes Abdomen, akute Pankreatitis durch Gallensteine induzierte Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Gallensteine
Häufig:	Cholezystitis, Gallengriß, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautjucken, Hautausschlag, Haarausfall
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen-Werte

und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels zuverlässig zu bestimmen.

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 (1.500 Mikrogramm 3-mal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Blutdruckabfall, Herzstillstand, Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwächeanfall, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktazidose.

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

Bei Tumorpacienten, die Octreotid in Dosierungen von 3.000 bis 30.000 Mikrogramm/Tag subkutan in abgeteilten Dosen erhalten haben, wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet.

Die Behandlung einer Überdosierung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga; Somatostatin und Analoga
ATC-Code: H01CB02

Wirkmechanismus

Octreotid ist ein synthetisches Octapeptid-Analogon des natürlichen Somatostatins mit qualitativ gleichartigen pharmakologischen Wirkungen, jedoch einer längeren Wirkungsdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion des Wachstumshormons sowie von Peptiden und Serotonin, die im endokrinen, gastroenteropankreatischen (GEP) System gebildet werden.

Pharmakodynamische Effekte

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

An gesunden Versuchspersonen zeigte Octreotid, wie Somatostatin, folgende Wirkungen:

- Hemmung der durch Arginin, Anstrengung und Insulin-induzierte Hypoglykämie stimulierten Wachstumshormon-Freisetzung

**Octreotid Kabi 0,05 mg/ml/0,1 mg/ml/0,5 mg/ml
Injektionslösung****Fresenius Kabi**

- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glucagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems, sowie Hemmung der durch Arginin stimulierten Insulin- und Glucagon-Sekretion
- Hemmung der durch Thyreotropine Releasing Hormone (TRH) induzierten Freisetzung von Thyreoid Stimulating Hormone (TSH).

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Bei Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterziehen müssen, verringert die peri- und postoperative Verabreichung von Octreotid die Häufigkeit von typischen postoperativen pankreatischen Komplikationen (z. B. Pankreasfisteln, Abszesse mit nachfolgender Sepsis, post-operative akute Pankreatitis).

Bei Patienten mit Akromegalie senkt Octreotid bei der Mehrzahl der Patienten die Plasmaspiegel von GH und normalisiert die IGF-1-Plasmakonzentration. Bei den meisten Patienten verbessert Octreotid die klinischen Krankheitssymptome wie Kopfschmerzen, Hyperhidrose, Parästhesie, Müdigkeit, Arthralgie und Karpaltunnelsyndrom merklich. Bei einzelnen Patienten mit GH-sekretierendem Hypophysenadenom führte Octreotid zu einer Volumenabnahme des Tumorgewebes.

Bei Patienten mit endokrin aktiven Tumoren des Gastrointestinaltraktes bewirkt die Behandlung mit Octreotid eine anhaltende Kontrolle der mit der Grunderkrankung verbundenen Symptome. Die Wirkungen von Octreotid auf die verschiedenen Typen der endokrin aktiven Tumore des Gastrointestinaltraktes sind wie folgt:

Die Auswirkungen von Octreotid auf die Tumorgroße, die Wachstumsgeschwindigkeit und die Bildung von Metastasen sind noch nicht eindeutig belegt.

Karzinoide

Die Anwendung von Octreotid kann zu einer Besserung der Symptome, insbesondere von Flush und Diarrhö, führen. In vielen Fällen geht dies mit einer Senkung des Serotonin-Spiegels im Plasma und zu einer verminderten Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin einher.

VIPome

Das biochemische Merkmal dieser Tumoren besteht in einer Überproduktion des vasoaktiven intestinalen Peptid (VIP). In den meisten Fällen führt die Anwendung von Octreotid zu einer Besserung der für diese Krankheit typischen schweren sekretorischen Diarrhö und somit zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Damit verbunden ist eine Besserung der Störungen im Elektrolyt-Haushalt (z. B. Hypokaliämie), so dass enterale und parenterale Substitutionsmaßnahmen abgesetzt werden können. Die klinische Besserung geht in der Regel mit einer Senkung des VIP-Plasmaspiegels einher, wobei Normalwerte erreicht werden können.

Glukagonome

Die Anwendung von Octreotid führt in den meisten Fällen zu einer wesentlichen Besserung des für diese Krankheit typischen nekrolytisch-migrierenden Erythems. Die Auswirkung von Octreotid auf einen bei Glukagonom-Patienten häufig auftretenden leichten Diabetes mellitus ist gering und führt in der Regel nicht zu einem verminderten Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika. Octreotid führt zu einer Besserung der Diarrhö und damit bei betroffenen Patienten zu einer Gewichtszunahme. Die Anwendung von Octreotid führt oft zu einer sofortigen Senkung des Glucagon-Plasmaspiegels. Dieser Effekt hält in der Regel bei fortgesetzter Behandlung nicht an, obwohl die Besserung der Symptome anhält.

Prophylaxe von postoperativen Komplikationen nach Pankreaschirurgie

Studien haben gezeigt, dass die Anwendung von Octreotid während und nach einer Pankreaschirurgie besonders die Häufigkeit der Fistelbildung herabsetzt. Die Häufigkeit des Auftretens anderer spezifischer, postoperativer Komplikationen wie der Bildung von Abszessen mit der Gefahr einer nachfolgenden Sepsis und einer akuten Pankreatitis werden in geringerem Maß beeinflusst. Es wurden Patienten untersucht, die sich auf Grund eines Pankreastumors, periampullärer Karzinome oder einer chronischen Pankreatitis einer teilweisen Pankreasresektion und/oder einer Jejunumresektion unterziehen mussten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,27 l/kg Körpergewicht, und die Ganzkörper-Clearance beläuft sich auf 160 ml/min. Die Plasmaproteinbindung beträgt 65 %. Octreotid wird nur in geringem Ausmaß an Blutzellen gebunden.

Elimination

Nach subkutaner Anwendung beträgt die Eliminationshalbwertszeit 100 min. Nach intravenöser Injektion verläuft die Elimination in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 10 bzw. 90 min. Etwa 32 % werden unverändert im Urin ausgeschieden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierstudien haben eine vorübergehende Wachstumsverzögerung der Nachkommen gezeigt, die unter Umständen in dem spezifischen endokrinen Profil der untersuchten

Spezies begründet ist. Es gab aber keine Hinweise auf fetotoxische, teratogene oder andere Wirkungen auf die Reproduktion.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Milchsäure
Natriumhydrogencarbonat
Mannitol (Ph.Eur.)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Octreotidacetat ist in Lösungen zur totalen parenteralen Ernährung (TPN) nicht stabil.

6.3 Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnete Durchstechflasche:**

Octreotid Kabi 0,05 mg/ml Injektionslösung:
2 Jahre

Octreotid Kabi 0,1 mg/ml Injektionslösung:
2 Jahre

Octreotid Kabi 0,5 mg/ml Injektionslösung:
2 Jahre

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach Öffnen der Durchstechflasche verwendet werden.

Verdünnte Lösung:

Chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur belegt. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel unmittelbar nach Herstellung der Lösung verwendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingung der Aufbewahrung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für den täglichen Gebrauch dürfen ungeöffnete Durchstechflaschen bis zu 2 Wochen bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml-Durchstechflaschen aus farblosem Typ-I-Glas mit Chlorobutyl-Kautschukstopfen, die mit einem Fluorokohlenstoff-Schutzfilm beschichtet sind, und Aluminiumkappe, die 1 ml Lösung zur Injektion enthalten.

Packungen mit 1, 5 oder 30 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen dürfen erst unmittelbar vor der Injektion geöffnet werden. Nicht verwendete Anteile müssen verworfen werden.

Vor der Verabreichung sollte die Lösung visuell auf Verfärbungen oder Partikel geprüft werden.

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

Subkutane Anwendung

Octreotid Kabi sollte für die subkutane Anwendung unverdünnt angewendet werden.

Intravenöse Anwendung

Für die intravenöse Anwendung sollte Octreotid Kabi mit einer 0,9%igen Kochsalzlösung in einem Verhältnis von nicht weniger als 1 Volumenteil : 1 Volumenteil und nicht mehr als 1 Volumenteil : 9 Volumenteilen verdünnt werden. Eine Verdünnung von Octreotid mit einer Glucoselösung wird nicht empfohlen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
61364 Bad Homburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Octreotid Kabi 0,05 mg/ml Injektionslösung:
86783.00.00

Octreotid Kabi 0,1 mg/ml Injektionslösung:
86784.00.00

Octreotid Kabi 0,5 mg/ml Injektionslösung:
86785.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin