

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatostatin Lyomark 3 mg

Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Ampulle mit Lyophilisat enthält:  
3,24–3,92 mg Somatostatinacetat entsprechend 3 mg Somatostatin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere akute Gastroduodenalulkusblutung
- Schwere akute Blutung bei akuter erosiver bzw. hämorrhagischer Gastritis
- Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie
- Adjuvante Therapie zur Hemmung der Sekretion stark sezernierender postoperativer Pankreas- und oberer Dünndarmfisteln

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

Folgende Dosierung wird den klinischen Erfahrungen entsprechend empfohlen:

3,5 µg Somatostatin/kg KG/h

als kontinuierliche Dauerinfusion über die gesamte Therapiezeit.

#### Injektion einer Sättigungsdosis

Initial kann eine einmalige Sättigungsdosis von 3,5 µg Somatostatin/kg KG (z. B. für einen 75 kg schweren Patienten 250 µg Somatostatin), gelöst in 1 ml steriler, isotonischer, pyrogenfreier Natriumchloridlösung, langsam (über 1 Minute) intravenös injiziert werden.

#### Infusion der Erhaltungsdosis

Zur Erhaltungstherapie wird Somatostatin als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion gemäß der allgemeinen Dosierungsempfehlung (3,5 µg/kg KG/Stunde) verabreicht.

Körpergewicht (kg)	50	60	70	80
Dosierung (µg/Std.)	170	200	250	270

In der klinischen Praxis hat sich international eine weitgehend einheitliche Dosierung von 250 µg/h durchgesetzt. Daher werden im Allgemeinen 3 mg/12 Stunden bzw. 2 × 3 mg/24 Stunden verabreicht.

#### Art der Anwendung

Für ein Körpergewicht von 70–75 kg und eine Infusionsdauer von 12 Stunden gilt beispielsweise:

#### a) Infusion mit Perfusor

3 mg Somatostatin Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung werden in 36 ml steriler, pyrogenfreier, isotonischer Natriumchloridlösung gelöst. Die Lösung wird in einer 50 ml Perfusorspritze aufgezogen. Der Perfusor wird auf 3 ml/Stunde = 250 µg Somatostatin/Stunde eingestellt. Der Infusionswechsel nach 12 Stunden hat sehr schnell zu erfolgen.

#### b) Tropfeninfusion (intravenös)

3 mg Somatostatin Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung werden in 480 ml steriler, pyrogenfreier, isotonischer Natriumchloridlösung aufgelöst. Der Tropf wird so eingestellt, dass ein Durchlauf von 40 ml/Stunde = 250 µg Somatostatin/Stunde gewährleistet ist. Eine strikte Überwachung der Kontinuität der Dauerinfusion ist erforderlich.

#### Hinweis

Gebrauchsfertige Somatostatin-Lösungen sollen aus mikrobiologischen Sicherheitsgründen unmittelbar nach ihrer Zubereitung verwendet werden, auf keinen Fall später als nach 24 Stunden.

Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin sollte die Infusion möglichst nicht länger als 1 Minute unterbrochen werden, da über die mögliche Folge eines Rebound-Phänomens der Therapieerfolg verzögert und die erforderliche Therapiedauer verlängert werden kann. Ein Infusionswechsel hat daher so rasch zu erfolgen, dass der konstante Plasmaspiegel des Hormons erhalten bleibt.

#### Dauer der Anwendung

Die i.v. Infusion erfolgt je nach Indikation über:

**50–60 Stunden** bei Gastroduodenalulkusblutungen, erosiver und hämorrhagischer Gastritis

Erfahrungsgemäß kommt die Blutung nach etwa 6–8 Stunden zum Stillstand. Bei länger als 12–14 Stunden anhaltender Blutung muss, ggf. nach erneuter Endoskopie, über das klinische Vorgehen entschieden werden. Nach Stillstand der Blutung sollte zur Vermeidung von Rezidiven noch 1 bis 2 Tage mit Somatostatin Lyomark 3 mg weiterbehandelt werden. Um den Blutungsstillstand nicht durch einen Infusionswechsel in der kritischen Phase zu gefährden, wird empfohlen, den Infusionswechsel am ersten Therapietag möglichst erst nach 24 Stunden vorzunehmen.

**120–140 Stunden** bei der Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie

Die Gabe von Somatostatin erfolgt mit Beginn der Operation und wird über mindestens 5 postoperative Tage weitergeführt. Die Somatostatin-Therapie ergänzt die übliche Behandlung.

**5–14 Tage** bei postoperativen Fisteln des Verdauungstraktes und des Pankreas.

Wesentlich für einen Therapieerfolg ist die Kontinuität der Dauerinfusion von Somatostatin. Die bestehende Medikation und konservative Behandlung soll beibehalten werden. Die Behandlung mit Somatostatin Lyomark 3 mg sollte noch 1–3 Tage über das Sistieren der Fistelsekretion hinaus zur Vermeidung eines Rebound-Effekts fortgesetzt werden, wobei ein Ausschleichen der Dosierung empfohlen wird.

mark 3 mg sollte noch 1–3 Tage über das Sistieren der Fistelsekretion hinaus zur Vermeidung eines Rebound-Effekts fortgesetzt werden, wobei ein Ausschleichen der Dosierung empfohlen wird.

### 4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Arteriell spritzende Blutungen sind chirurgisch zu behandeln.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wiederholungsbehandlungen mit Somatostatin Lyomark 3 mg sind zu vermeiden, da ein Sensibilisierungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann.

Kinder:

Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren darf Somatostatin Lyomark 3 mg nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin sollte die Infusion möglichst nicht länger als 1 Minute unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

Die Injektion von Somatostatin sollte langsam erfolgen (ca. über eine Minute), um das Auftreten von Nebenwirkungen zu vermeiden oder abzuschwächen.

Während der Behandlung sollte der Blutzucker in regelmäßigen Abständen überprüft werden (in etwa 3–4 stündlichen Intervallen) (siehe auch Angaben unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Die Verabreichung von Somatostatin kann zu Beginn infolge einer Hemmung der Glucagonsekretion zu einem Abfall der Blutglukose führen. Bei insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus kann es daher bei unverändert fortgesetzter Insulintherapie zu einem zu niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) kommen. Der Abfall der Blutglukose ist jedoch nur vorübergehend und geht nach 2–3 Stunden in einen Anstieg des Blutzuckers (Hyperglykämie) über, bedingt durch die gleichzeitige Hemmung der Insulinsekretion. Ca. 30 Minuten nach dem Ende der Somatostatin-Infusion wurde eine verstärkte Insulinsekretion mit nachfolgender Hypoglykämie beschrieben. Eine gleichzeitige Gabe von insulinpflichtigen Zuckern ist möglichst zu vermeiden.

Somatostatin-Infusionen können eine schnelle und deutliche Verringerung des Nierenplasmadurchflusses, des glomerulären Filtrationsvolumens und des Urinvolumens sowie einen Anstieg der Osmolalität des Urins bewirken. Daher sollte die Harnausscheidung und der Elektrolythaushalt regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Eine Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation unter intravenöser Somatostatin-Infusion am Tage nach der Somatostatin-Infusion wurde sehr selten beschrieben, ohne dass bisher Blutungskomplikationen aufgetreten sind.

# Somatostatin Lyomark 3 mg



## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Somatostatin verlängert die Barbiturat-Schlafzeit und verstärkt die Wirkung von Pentetrazol.

Die gleichzeitige Anwendung von Somatostatin und Propranolol (Beta-Rezeptorenblocker) kann den somatostatinbedingten Blutzuckeranstieg verstärken. Durch die gleichzeitige Gabe von Phentolamin (Mittel gegen Bluthochdruck) können die durch Somatostatin bedingten Veränderungen der Blutzuckerkonzentration zu niedrigeren Werten verschoben werden. Ebenso ist eine gleichzeitige Gabe von insulinpflichtigen Zuckern möglichst zu vermeiden. Die Blutzuckerspiegel müssen deshalb engmaschig kontrolliert werden.

### Wichtigste Inkompatibilitäten

Somatostatin und Glukose- oder Fruktoselösungen sollten nicht gemischt werden, da hierbei die Möglichkeit einer Maillard-Reaktion zwischen dem reduzierenden Zucker und den Aminosäuren besteht.

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Somatostatin Lyomark 3 mg darf in der Schwangerschaft, der peri- und postnatalen Periode und der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Nicht zutreffend.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**  
Gelegentlich: Hitzegefühl.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**  
Gelegentlich: Abdominalschmerzen (Bauchkrämpfe), Brechreiz, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall.

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**  
Thrombozytopenie

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**  
Häufigkeit nicht bekannt: Hypoglykämie, Hyperglykämie (siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

**Erkrankungen des Nervensystems**  
Gelegentlich: Schwindelgefühl.

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**  
Sehr selten: (Behandelbarer) Atemstillstand.

### Herzerkrankungen

Sehr selten: Ventrikuläre Extrasystolen.

### Gefäßerkrankungen

Blutdruckanstieg (bei schneller Infusion).

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Generalisierter Juckreiz.

### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Wasserintoxikation mit Wasserretention, Hyponatriämie und hypo-osmolares Koma.

Verringerung des Nierenplasmadurchflusses, des glomerulären Filtrationsvolumens und des Urinvolumens, Anstieg der Osmolalität des Urins (siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

## 4.9 Überdosierung

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin (1,1–3,0 Minuten) ist eine Intoxikation mit der Substanz wenig wahrscheinlich.

Bei Überdosierung mit klinischen Symptomen (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“) sollte eine symptomatische Therapie in Erwägung gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämostyptika/Antihämorrhagika; Peptidhormon  
ATC-Code: H01CB01

Somatostatin ist ein synthetisches Tetradekapeptid, mit dem nativen Somatostatin in Struktur und Wirkung identisch.

Die therapeutische Wirkung von Somatostatin beruht vorwiegend auf seiner hemmenden Wirkung auf exo- und endokrin sekretorische Funktionen des Verdauungstraktes sowie auf einer Verringerung der Durchblutung im Splanchnikusbereich.

Im Einzelnen werden für die pharmakologische Wirksamkeit des Somatostatins folgende wesentliche Mechanismen diskutiert:

#### a) bei oberer gastrointestinaler Blutung:

- Hemmung der basalen und durch Pentagastrin stimulierten Magensäuresekretion
- Hemmung der Pepsinsekretion
- Hemmung der Gastrinsekretion
- Reduktion der Splanchnikusdurchblutung um ca. 28 % bei einer Somatostatin-dosis von 250 µg/h

#### b) zur Prophylaxe von postoperativen Komplikationen nach Pankreaschirurgie sowie zur Hemmung der Sekretion postoperativer Pankreas- und oberer Dünndarmfisteln:

- Hemmung der exokrinen Pankreassekretion

Die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Somatostatin (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“) ist durch die Hemmung der endokrinen Pankreassekretion (Glucagon, Insulin) bedingt. Die Empfindlichkeit der Glucagon produzierenden A-Zellen ist anfangs gegenüber dem Somatostatin um ein Vielfaches größer als die der Insulin pro-

duzierenden B-Zellen, was zu einem initialen Blutzuckerabfall führen kann. Durch die später einsetzende starke Hemmung der Insulinsekretion kann es danach zu einem Blutzuckeranstieg kommen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde unter Somatostatinbehandlung eine Verringerung der hepatischen Clearance für Indocyaningrün, der metabolischen Aktivität der Leber beobachtet. Hinsichtlich des Somatostatin-einflusses auf die Leberdurchblutung liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.

Durch die Stimulation der ADH-Sekretion durch Somatostatin kann es zur Verringerung des Urinvolumens und zu einem Anstieg der Osmolalität des Urins kommen (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Somatostatin-Infusion wurden mittels Radioimmunoassay folgende Plasmahalbwertszeiten ermittelt:

- **Normalpersonen:** 1,1–3,0 Min.
- **Patienten mit chronischer Lebererkrankung:** 1,2–4,8 Min.
- **Patienten mit Niereninsuffizienz:** 2,6–4,9 Min.

Aufgrund der sehr kurzen Plasmahalbwertszeit muss Somatostatin als Dauerinfusion verabreicht werden.

Art und Ort des Abbaus von Somatostatin sind nicht genau bekannt. Der Abbau erfolgt wahrscheinlich durch Endopeptidasen im Plasma, in den Nieren und in der Leber.

### Sonstige Hinweise

Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin sollte die Infusion möglichst nicht länger als 1 Minute unterbrochen werden, da durch einen möglichen Rebound-Effekt der Therapieerfolg verzögert und die erforderliche Behandlungsdauer verlängert sein kann. Der Infusionswechsel hat schnell zu erfolgen, um einen konstanten Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### a) Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies ergaben LD<sub>50</sub> Werte bei i.v. Applikation zwischen 10 mg/kg und 35 mg/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“).

### b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies (Nager und Nichtnager) ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Somatostatin wurde nicht bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Als körpereigener Stoff ist Somatostatin in therapeutischen Konzentrationen diesbezüglich unverdächtig.

Langzeituntersuchungen auf ein tumorerzeugendes Potential am Tier liegen nicht vor.

### d) Reproduktionstoxizität

Somatostatin ist hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend untersucht. Bei trächtigen Mäusen (Dosierung 10 000 µg/kg KG) wurden keine teratoge-

nen Wirkungen gefunden. Aufgrund vielfältiger Hemmwirkungen von Somatostatin ist jedoch eine Gabe während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sonstige Bestandteile: keine

### 6.2 Inkompatibilitäten

Somatostatin und Glukose- oder Fruktoselösungen sollten nicht gemischt werden, da hierbei die Möglichkeit einer Maillard-Reaktion zwischen dem reduzierenden Zucker und den Aminosäuren besteht.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Gebrauchsfertige Somatostatin-Lösungen sollen aus mikrobiologischen Sicherheitsgründen unmittelbar nach ihrer Zubereitung verwendet werden, auf keinen Fall später als nach 24 Stunden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Somatostatin Lyomark 3 mg:

OP mit 1 Ampulle mit 3,24–3,92 mg Somatostatinacetat Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung N 1

OP mit 5 Ampullen mit je 3,24–3,92 mg Somatostatinacetat Lyophilisat zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung N 2

AP mit 25 (5 × 5) Ampullen

AP mit 50 (10 × 5) Ampullen

AP mit 75 (15 × 5) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Lyomark Pharma GmbH  
Keltenring 17  
82041 Oberhaching  
Tel.: + 49 89  
Fax: + 49 89  
E-Mail: [info@lyomark.com](mailto:info@lyomark.com)

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

3822.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03. 07. 1984

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2009

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin