

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatostatin Lyomark 3 mg

Zur i.v. Infusion nach Auflösen des Pulvers

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur i.v. Infusion nach Auflösen des Pulvers.

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, isotonscher, 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.

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.

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 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung werden in 36 ml steriler, pyrogenfreier, isotonscher 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 Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung werden in 480 ml steriler, pyrogenfreier, isotonscher 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.

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.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

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.

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.

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.

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 < 1/100)
Gelegentlich (= 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (= 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (≤ 1/10.000)

Allgemeine Nebenwirkungen

Nach rascher intravenöser Injektion von Somatostatin wurden Brechreiz, Hitzegefühl und kurzfristige Blutdruckanstiege beobachtet. Sie können durch langsame Injektionstechnik (über etwa 1 Minute) vermieden werden. In einigen Fällen wurden Abdominalschmerzen (Bauchkrämpfe), Übelkeit und Erbrechen, Schwindelgefühl, Durchfall sowie Hitzegefühl und generalisierter Juckreiz beschrieben.

Kohlenhydratstoffwechsel

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. Aus diesen Gründen ist es erforderlich, während und kurze Zeit nach der Behandlung mit Somatostatin regelmäßige Blutzuckerkontrollen durchzuführen und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen einzuleiten. Eine gleichzeitige Gabe von insulinpflichtigen Zuckern ist möglichst zu vermeiden.

Respiratorisches System

In Einzelfällen trat unter der Behandlung ein behandelbarer Atemstillstand auf. Ein kausaler Zusammenhang mit der Somatostatinanwendung ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Blutgerinnung

Eine Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation unter intravenöser Somatostatin-Infusion und eine signifikante Verringerung der Thrombozytenkonzentration am Tage nach der Somatostatin-Infusion wurde bei einigen Patienten beschrieben.

Kardiovaskuläres System

In Einzelfällen traten ventrikuläre Extrasystolen auf.

Wasser- und Elektrolythaushalt

In Einzelfällen wurde unter Somatostatin-Infusion eine Wasserintoxikation mit Wasserretention und Hyponatriämie beschrieben, die zu einem hypo-osmolaren Koma führte. 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.

4.9 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

Bei Überdosierung mit klinischen Symptomen (vergleiche Abschnitt „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 endokrinen sekretorischen 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 Pentastrin stimulierten Magensäuresekretion
- Hemmung der Pepsinsekretion
- Hemmung der Gastrinsekretion
- Reduktion der Splanchnikusdurchblutung um ca. 28 % bei einer Somatostatinosis 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 (vergl. 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 produzierenden 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 Indocyanin-grün, 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. (Vergleiche 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 Tierarten ergaben LD₅₀ Werte bei i.v. Applikation zwischen 10 mg/kg und 35 mg/kg Körpergewicht. (Siehe auch Abschnitt 4.9 Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel.)

b) Chronische Toxizität/Subchronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an verschiedenen Tierarten (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 teratogenen 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern/aufbewahren. Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

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

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 Trockenpulver zur Herstellung einer Injektionslösung und/oder Infusionslösung

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
D-82041 Oberhaching
Tel.: + 49 89 45080878-0
Fax: + 49 89 45080878-50
E-Mail: lyomark@lyomark.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

3822.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.08.1984

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2007

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin