

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung**

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,053–0,056 mg Octreotidacetat (entsprechend 0,05 mg Octreotid).

**Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung**

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,105–0,112 mg Octreotidacetat (entsprechend 0,1 mg Octreotid).

**Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung**

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 0,525–0,560 mg Octreotidacetat (entsprechend 0,5 mg Octreotid).

**Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung**

1 Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme mit 5 ml Injektionslösung enthält pro ml Injektionslösung 0,210–0,224 mg Octreotidacetat (entsprechend 0,2 mg Octreotid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.  
 Klare, farblose Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon (GH)- und Insulin-like-growthfactor-1 (IGF-1)-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, die auf eine chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie nicht ausreichend ansprechen. Octreotid SUN ist auch zur Behandlung von Akromegalie-Patienten angezeigt, bei denen ein operativer Eingriff nicht in Frage kommt, sowie in der Zwischenphase, bis die Strahlentherapie voll wirksam wird.

Symptomatische Behandlung endokriner aktiver Tumore des Gastrointestinaltraktes wie Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms (siehe Abschnitt 5.1).

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

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreaschirurgie.

Notmaßnahme zum Stoppen von Blutungen sowie zum Schutz vor erneuten Blutungen infolge von gastroösophagealen Varizen bei Patienten mit Leberzirrhose. Octreotid SUN ist in Verbindung mit einer spezifischen Behandlung wie einer endoskopischen Sklerotherapie zu applizieren.

Behandlung von Thyreotropin (TSH) ausschließenden Hypophysenadenomen:

- wenn sich die Sekretion nach chirurgischer Behandlung und/oder Strahlentherapie nicht normalisiert hat
- bei Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommt
- bei bestrahlten Patienten, bis die Strahlentherapie wirksam wird.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Akromegalie**

Die Anfangsdosis beträgt alle 8 oder alle 12 Stunden 0,05–0,1 mg als s.c.-Injektion. Dosisanpassungen sollten anhand einer monatlichen Bestimmung der GH- und 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 0,3 mg als optimale Tagesdosis. Eine Höchstdosis von 1,5 mg täglich sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine konstante Octreotid-Dosis erhalten, sollte die GH-Bestimmung alle 6 Monate durchgeführt werden.

Wenn es innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn zu keiner deutlichen Absenkung des GH-Spiegels und zu keiner Besserung der klinischen Symptome kommt, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

**Gastroenteropankreatische endokrine Tumore**

Die Anfangsdosis beträgt ein- oder zweimal täglich 0,05 mg als s.c.-Injektion. Abhängig vom klinischen Ansprechen, der Auswirkung auf die Werte der vom Tumor produzierten Hormone (im Falle neuroendokriner Tumore auf die Urinausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure) und der Verträglichkeit, kann die Dosierung schrittweise auf dreimal täglich 0,1–0,2 mg erhöht werden. In Ausnahmesituationen können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosen sind von Fall zu Fall einzustellen.

Sprechen neuroendokrine Tumore bei einer Applikation der maximal tolerierten Dosis nicht innerhalb 1 Woche positiv auf die Behandlung mit Octreotid SUN an, sollte die Therapie abgebrochen werden.

**Komplikationen nach Pankreaschirurgie**  
 0,1 mg dreimal täglich s.c. an 7 aufeinander folgenden Tagen. Die Behandlung beginnt am Operationstag mindestens 1 Stunde vor der Laparotomie.

**Blutende gastroösophageale Varizen**

Über 5 Tage 25 µg/h kontinuierlich intravenös. Octreotid SUN kann in Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung verabreicht werden.

Bei Zirrhose-Patienten mit blutenden gastroösophagealen Varizen wurde Octreotid SUN in einer kontinuierlich intravenös verabreichten Dosis von bis zu 50 µg/Stunde über einen Zeitraum von 5 Tagen toleriert.

**Behandlung von Hypophysenadenomen mit TSH-Sekretion**

Die generell wirksamste Dosis beträgt 100 µg dreimal täglich als s.c.-Injektion. Die Dosierung kann den Veränderungen des TSH- und Schilddrüsenhormonspiegels entsprechend angepasst werden. Für eine

Beurteilung der Wirksamkeit ist eine mindestens 5-tägige Behandlung notwendig.

**Anwendung bei älteren Patienten**

Bei der Behandlung älterer Patienten mit Octreotid SUN gibt es keine Hinweise auf eine schlechtere Verträglichkeit oder für einen geänderten Dosisbedarf.

**Kinder und Jugendliche**

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

**Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit des Medikaments erhöht sein und eine Anpassung der Erhaltungsdosis verlangen.

**Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

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

Art der Anwendung

Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung, Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung und Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung (Ampullen):

Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
 Hinweise zur i.v. Applikation, siehe Abschnitt 6.6.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung:  
 Subkutane Anwendung.

Octreotid SUN 1 mg/5 ml Durchstechflasche zur Mehrfachentnahme sollte nicht intravenös angewendet werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allgemein

Da sich Wachstumshormon (GH) absondernde Hypophysentumore manchmal ausdehnen und zu schweren Komplikationen führen (z.B. Gesichtsfeldausfall), müssen alle Patienten sorgfältig überwacht werden. Wenn Hinweise auf eine Tumorausdehnung zu erkennen sind, müssen andere Therapieverfahren in Betracht gezogen werden.

Die therapeutische Wirkung einer 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 SUN eine ausreichende Kontrazeptionsmethode anzuwenden, sofern notwendig (siehe Abschnitt 4.6).

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

Während der Octreotid-Therapie sollte die Leberfunktion überwacht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Gelegentlich wurde über Bradykardie berichtet. Eine Anpassung der Dosierung von Arzneimitteln wie Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Arzneimitteln, die den Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt kontrollieren, kann notwendig sein (siehe Abschnitt 4.5).

Gallenblase und verwandte Ereignisse

Octreotid hemmt die Sekretion von Cholecystokin, was zu einer verminderten Kontraktilität der Gallenblase und zu einem erhöhten Risiko von Gries- und Steinbildung führt. Die Häufigkeit der Bildung von Gallensteinen in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Octreotid wird auf 15–30 % geschätzt. Die Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung liegt zwischen 5–20 %. Daher wird eine Ultraschalluntersuchung der Gallenblase vor Beginn der Behandlung mit Octreotid und danach in Abständen von 6–12 Monaten empfohlen. Gallensteine sind normalerweise asymptomatisch; Beschwerden verursachende Steine sollten entweder mit einer Steinauflösung mit Gallensäuren oder operativ behandelt werden.

Endokrin aktive Tumore des Magen-Darm-Traktes

Während der Behandlung von GEP endokrinen Tumoren kann es in seltenen Fällen dazu kommen, dass sich die Symptomatik durch Octreotid nicht mehr beherrschen lässt und schon nach kurzer Zeit erneut stark ausgeprägte Symptome auftreten. Wird die Behandlung eingestellt, kann die Symptomatik wiederkehren oder sich verschlimmern.

Glukosestoffwechsel

Auf Grund der hemmenden Wirkung auf die Sekretion von Wachstumshormon, Glukagon und Insulin kann Octreotid den Glukosehaushalt beeinflussen. Die postprandiale Glukosetoleranz kann verringert sein und in einigen Fällen kann der Status einer persistenten Hyperglykämie als Ergebnis der chronischen Anwendung induziert werden. Auch Hypoglykämie wurde berichtet.

Bei Patienten mit Insulinomen kann Octreotid aufgrund seiner größeren relativen sekretionshemmenden Wirkung auf GH und Glukagon als auf Insulin und wegen der kürzeren Dauer der Hemmwirkung auf Insulin die Intensität und Dauer einer Hypoglykämie verstärken. Diese Patienten sollten zu Beginn der Behandlung mit Octreotid und bei jeder Dosisänderung eng überwacht werden. Starke Schwankungen der Glukosekonzentration im Blut können möglicherweise durch kleinere, häufiger verabreichte Dosen verringert werden.

Bei Patienten, die wegen Typ-1-Diabetes mellitus behandelt werden, kann der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika verringert sein. Bei Nicht-Diabetikern oder Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Octreotid die postprandiale Glykämie erhöhen. Daher wird empfohlen, die Glukosetoleranz und die antidiabetische Behandlung zu überwachen.

Ösophagusvarizen

Da nach Blutungen aus Ösophagusvarizen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von

insulinabhängigem Diabetes oder für Änderungen im Insulinbedarf bei Patienten mit präexistentem Diabetes besteht, ist der Blutzuckerspiegel auf adäquate Weise zu überwachen.

Reaktionen an der Applikationsstelle

In einer 52-wöchigen Toxizitätsstudie an vorwiegend männlichen Ratten, wurden nur bei der höchsten Dosierung (etwa dem 8-fachen der Höchstdosis beim Menschen auf der Basis der Körperoberfläche) an der Stelle der s.c. Injektion Sarkome beobachtet. In einer 52-wöchigen Toxizitätsstudie an Hunden traten keine hyperplastischen oder neoplastischen Läsionen auf. Es liegen keine Berichte über Tumorbildung an den Injektionsstellen bei Patienten, die bis zu 15 Jahre mit Octreotid behandelt wurden, vor. Das zurzeit vorhandene Datenmaterial weist darauf hin, dass die Befunde bei Ratten speziesspezifisch sind und für die Anwendung des Arzneimittels beim Menschen keine Bedeutung haben (siehe Abschnitt 5.3).

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Absorption von Diätfetten verändern.

Bei einigen Patienten, die mit Octreotid behandelt wurden, wurden verminderte Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel und ein anomaler Schilling-Test beobachtet. Während der Therapie mit Octreotid wird bei Patienten, bei denen schon einmal ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel aufgetreten ist, empfohlen, die Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel zu kontrollieren.

Octreotid SUN Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml Lösung, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Octreotid kann für Arzneimittel wie Betablocker, Kalziumantagonisten oder Agenzien zur Kontrolle des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Octreotid kann für Insulin und Antidiabetika eine Dosisanpassung notwendig sein (siehe Abschnitt 4.4).

Es hat sich gezeigt, dass Octreotid die intestinale Resorption von Ciclosporin verringert und die Resorption von Cimetidin verzögert.

Die gleichzeitige Verabreichung von Octreotid und Bromocriptin erhöht die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin.

Eine begrenzte Zahl von Veröffentlichungen weist darauf hin, dass Somatostatin-Analoga die metabolische Clearance von Substanzen verringern, von denen bekannt ist, dass sie durch Cytochrom-P-450-Enzyme verstoffwechselt werden. Dies ist möglicherweise auf die Unterdrückung des Wachstumshormons zurückzuführen. Da eine solche Wirkung auch bei Octreotid nicht ausgeschlossen werden kann, ist bei der Anwendung anderer, hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisierter Arzneimittel, die einen geringen therapeutischen Index

haben, Vorsicht angezeigt (z. B. Chinidin, Terfenadin).

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Über die Anwendung von Octreotid bei schwangeren Frauen liegen nur in begrenztem Umfang Daten vor (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge), und in etwa einem Drittel der Fälle sind die Schwangerschaftsausgänge unbekannt. Die Mehrzahl der Berichte ist nach der Anwendung von Octreotid nach der Zulassung eingegangen und über 50 % der exponierten Schwangerschaften beziehen sich auf Patientinnen mit Akromegalie. Die Mehrzahl der Frauen erhielt Octreotid in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft in Dosen zwischen 100–1200 µg/Tag s.c. oder 10–40 mg/Monat LAR (Long-acting release). Angeborene Anomalien wurden in etwa 4 % der Schwangerschaftsfälle, deren Ergebnis bekannt ist, berichtet. In diesen Fällen wird kein kausaler Zusammenhang mit Octreotid vermutet.

In tierexperimentellen Studien haben sich keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen mit Bezug auf Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Vorsichtshalber sollte die Anwendung von Octreotid in der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Octreotid in die Muttermilch gezeigt. Frauen, die mit Octreotid behandelt werden, sollten nicht stillen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat. Bei männlichen Geburten von Muttertieren, die in der Schwangerschaft und Stillzeit behandelt worden waren, fand sich ein verspäteter Descensus testis. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde allerdings bei Dosen bis zu 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Octreotid hat keinen oder lediglich einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Octreotid Schwindel, Asthenie/Müdigkeit oder Kopfschmerzen verspüren.

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die während einer Behandlung mit Octreotid berichtet wurden, gehören gastrointestinale Störungen, Erkrankungen des Nervensystems, hepatobiliäre Erkrankungen und 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, Gallengriß, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T<sub>4</sub> und freies T<sub>4</sub>), ungeformter Stuhl, verringerte Glukose-Toleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden, in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen stammen aus klinischen Studien mit Octreotid:

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind – angefangen mit den häufigsten – nach folgender Definition nach Häufigkeiten geordnet:

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 ( $< 1/10.000$ ), einschließlich Einzelfälle.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 –  
Nebenwirkungen aus klinischen Studien**

Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T <sub>4</sub> und ungebundenes T <sub>4</sub> )
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie
Häufig:	Hypoglykämie, eingeschränkte Glukose-Toleranz, Anorexie
Gelegentlich:	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Herzkrankungen	
Häufig:	Bradykardie
Gelegentlich:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	
Sehr häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, Entfärbung der Faeces
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Gallensteine
Häufig:	Cholezystitis, Gallengriß, Hyperbilirubinämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Ausschlag, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle
Häufig:	Asthenie
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasewerte

#### Nach der Markteinführung

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

**Tabelle 2 –  
Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung**

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Magen-Darm-Erkrankungen

In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, die einem akuten Darmverschluss, progressiver Bauchdehnung, schweren Epigastralgien sowie schmerzhafter Bauchdeckenspannung und Abwehrspannung ähneln.

Die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen nimmt erfahrungsgemäß bei fortgesetzter Behandlung im Laufe der Zeit ab.

Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann durch Vermeidung von Mahlzeiten in der Zeit der s. c.-Verabreichung von Octreotid verringert werden, d. h. durch die Injektion zwischen den Mahlzeiten oder beim Zubettgehen.

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

Schmerzen oder Gefühle von Stechen, Kribbeln oder Brennen an der s. c.-Injektionsstelle, mit Rötung und Schwellung, die nur selten länger als 15 Minuten andauern.

Lokale Beschwerden lassen sich verringern, indem die Lösung vor dem Injizieren auf Raumtemperatur gebracht oder ein kleineres Volumen unter Verwendung einer stärker konzentrierten Lösung injiziert wird.

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Obwohl die gemessene fäkale Fettsausscheidung zunehmen kann, gibt es keine Hinweise dafür, dass eine Langzeitbehandlung mit Octreotid zu einem Nährstoffmangel durch Malabsorption führt.

#### Pankreasenzyme

In extrem seltenen Fällen wurde eine akute Pankreatitis innerhalb der ersten Stunden oder Tage der s. c.-Behandlung mit Octreotid berichtet, die nach Absetzen des Medikaments zurückging. Darüber hinaus gibt es Berichte über eine durch Gallensteine verursachte Pankreatitis bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum s. c. mit Octreotid behandelt wurden.

#### Herzkrankungen

Sowohl bei Akromegalie-Patienten als auch bei Patienten, die an einem Karzinoid-Syndrom leiden, wurden EKG-Veränderungen wie eine Verlängerung des QT-Intervalls, Achsenverschiebungen, frühe Repolarisation, Niedervoltage, R/S-Übergang, frühe R-Progression und unspezifische ST-T-Veränderungen beobachtet. Der Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Behandlung mit Octreotid kann jedoch nicht hergestellt werden, da viele dieser Patienten zugrunde liegende kardiale Erkrankungen haben (siehe Abschnitt 4.4).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

#### 4.9 Überdosierung

Eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Octreotid bei Erwachsenen und Kindern wurde berichtet. Bei Erwachsenen betragen 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, Schwäche, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktatazidose.

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

Bei Tumorpatienten, die Octreotid in Dosierungen von 3.000–30.000 Mikrogramm/Tag subkutan in abgeteilten Dosen erhielten, wurden keine unerwünschten Wirkungen berichtet.

Die Behandlung einer Überdosierung ist symptomatisch.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatostatin und Analoga (ATC-Code H01CB02).

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

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

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

- Hemmung der durch Arginin, Anstrengung und Insulin-induzierte Hypoglykämie stimulierten GH-Freisetzung
- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glukagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems und Hemmung der durch Arginin stimulierten Freisetzung von Insulin und Glukagon
- Hemmung der durch TRH (Thyreotropin-releasing Hormone) stimulierten Freisetzung von TSH (Thyreoida-stimulierenden Hormon).

Im Gegensatz zu Somatostatin hemmt Octreotid vor allem die Insulin-induzierte GH-Freisetzung und seine Anwendung führt nicht zu einem mit einer Hypersekretion von Hormonen (von GH bei Akromegalie-Patienten) verbundenen Rebound-Effekt.

Bei Akromegalie-Patienten senkt Octreotid die Plasmaspiegel von GH und IGF-1. Eine GH-Reduzierung um 50% oder mehr tritt bei bis zu 90% der Patienten auf, und bei etwa der Hälfte der Fälle kann eine Reduktion des Serum-GH auf < 5 ng/ml erreicht werden. Bei den meisten Patienten verbessert Octreotid die klinischen Krankheits-symptome wie Kopfschmerzen, Haut- und Weichteilschwellung, Hyperhidrose, Arthralgie und Parästhesie merklich. Bei Patienten mit einem großen Hypophysenadenom kann die Behandlung mit Octreotid zu einer Schrumpfung der Tumormasse führen.

Bei Patienten mit funktionellen Tumoren des GEP endokrinen Systems, ändert Octreotid aufgrund seiner diversen endokrinen Wirkungen verschiedene klinische Merkmale. Bei Patienten, die trotz früherer Behandlungen, darunter beispielsweise auch chirurgische Eingriffe, Embolisation der Arteria hepatica communis und verschiedene Chemotherapien, wie beispielsweise eine Strep-

tozocin- und 5-Fluorouracil-Therapie, inbe-griffen, noch Symptome in Verbindung mit ihrem Tumor haben, kommt es zu einer klinischen und symptomatischen Verbesserung.

Bei den verschiedenen Tumorarten hat Octreotid folgende Wirkung:

#### Karziinoide

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 einer verminderten Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure im Urin einher.

#### VIPome

Das biochemische Merkmal dieser Tumore ist eine übermäßige Produktion des vasoaktiven intestinalen Peptids (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 Elektrolythaushalt z. B. Hypokaliämie, so dass enterale und parenterale Elektrolyt-Substitutionsmaßnahmen abgesetzt werden können. Bei einigen Patienten finden sich in Computertomographien Hinweise darauf, dass das Wachstum des Tumors verlangsamt oder gestoppt werden kann oder sich sogar eine Schrumpfung des Tumors erreichen lässt. Dies gilt insbesondere für Lebermetastasen. 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. Obwohl die Anwendung von Octreotid oft zu einer sofortigen Senkung des Glukagon-Plasmaspiegels führt, hält dieser Effekt in der Regel bei fortgesetzter Behandlung nicht an, trotz anhaltender Besserung der Symptome.

#### Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom

In der Regel lässt sich die Hypersekretion von Magensäure therapeutisch mit Protonenpumpen-Inhibitoren oder H<sub>2</sub>-Rezeptor-Blockern kontrollieren. Dies gilt jedoch nicht für Diarrhö, die ebenfalls zu den Hauptsymptomen gehört. Octreotid kann zur weiteren Verringerung der Magensäurehypersekretion und zur Linderung der Symptome, einschließlich Diarrhö, beitragen, da es bei einigen Patienten den erhöhten Gastrinspiegel senkt.

#### Insulinome

Die Verabreichung von Octreotid führt zu einem Rückgang des zirkulierenden, immunreaktiven Insulins, was jedoch von kurzer Dauer sein kann (ca. 2 Stunden). Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Octreotid helfen, eine präoperative Normo-

glykämie wiederherzustellen und aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit inoperablen, gutartigen oder bösartigen Tumoren kann die Blutzuckerkontrolle ohne gleichzeitige, nachhaltige Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels verbessert werden.

#### Komplikationen nach Pankreaschirurgie

Bei Patienten, die sich einer Pankreaschirurgie unterziehen, verringert die peri- und postoperative Gabe von Octreotid das Auftreten von typischen postoperativen Komplikationen (z. B. Pankreasfistel, Abszess und anschließende Sepsis, postoperative akute Pankreatitis).

#### Blutende gastroösophageale Varizen

Bei Patienten mit blutenden gastroösophagealen Varizen aufgrund einer zugrunde liegenden Zirrhose wird die Verabreichung von Octreotid in Kombination mit spezifischer Behandlung (z. B. Sklerotherapie) mit einer besseren Kontrolle von Blutungen und schnellen erneuten Blutungen, reduziertem Transfusionsbedarf und verbesserter 5-Tage-Überlebensrate in Verbindung gebracht. Obwohl die genaue Wirkungsweise von Octreotid noch nicht vollständig geklärt ist, wird postuliert, dass Octreotid durch die Hemmung der vasoaktiven Hormone (z. B. VIP, Glukagon) den splanchnischen Blutfluss verringert.

#### Behandlung von Hypophysenadenomen mit TSH-Sekretion

Die Behandlungsergebnisse mit Octreotid wurden bei 21 Patienten prospektiv beobachtet und mit einer Reihe von 37 publizierten Fällen zusammengeführt. Unter 42 Patienten mit auswertbaren biochemischen Daten wurden bei 81% der Patienten (n = 34) zufriedenstellende Ergebnisse erzielt (mindestens 50%ige Verringerung des TSH und wesentliche Verringerung der Schilddrüsenhormone), während bei 67% (n = 28) in Bezug auf TSH und Schilddrüsenhormonen eine Normalisierung erreicht wurde. Diese Patienten sprachen während des gesamten Behandlungszeitraums auf die Therapie an (bis zu 61 Monate, Mittelwert 15,7 Monate).

In Bezug auf die klinischen Symptome wurde bei 19 von 32 Patienten mit klinischer Hyperthyreose eine deutliche Verbesserung berichtet. In 11 Fällen (41%) wurde eine Tumolvolumenreduktion von mehr als 20% beobachtet, mit einem Rückgang von mehr als 50% in 4 Fällen (15%). Die früheste Reduktion wurde nach 14 Tagen der Behandlung berichtet.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

#### Elimination

Nach subkutaner Anwendung beträgt die Eliminationshalbwertszeit 100 Minuten. Nach

intravenöser Injektion verläuft die Elimination in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 10 bzw. 90 Minuten. Die meisten der Peptide werden über den Stuhl ausgeschieden, während etwa 32% unverändert im Urin ausgeschieden werden.

#### Spezielle Patientenpopulation

Eine eingeschränkte Nierenfunktion hatte keinen Einfluss auf die Gesamtexposition (AUC) von s. c. verabreichtem Octreotid.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationsgeschwindigkeit vermindert sein, nicht jedoch bei Patienten mit Fettleber.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur akuten Toxikologie und zur Toxikologie bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität sowie Reproduktionstoxizitätsstudien bei Tieren haben keine spezifischen Sicherheitsbedenken für den Menschen aufgeworfen.

Reproduktionsstudien bei Tieren haben keine Hinweise auf teratogene, embryonale/fetale oder andere Fortpflanzungseffekte von Octreotid bei Dosen von bis zu 1 mg/kg/Tag, die den Elterntieren verabreicht wurden, ergeben. Bei den Nachkommen von Ratten wurden einige physiologische Wachstumsverzögerungen festgestellt, die vorübergehender Art waren und der durch übermäßige pharmakodynamische Aktivität verursachten GH-Hemmung zuzuschreiben sind (siehe Abschnitt 4.6).

Bei jungen Ratten wurden keine spezifischen Studien durchgeführt. In den prä- und postnatalen Entwicklungsstudien wurden bei den F1-Nachkommen von Muttertieren, denen während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit Octreotid verabreicht worden war, Retardationen bei Wachstum und bei Reifung beobachtet. Bei den männlichen F1-Nachkommen wurde ein verzögerter Hodenabstieg beobachtet, aber die Fertilität der betroffenen F1-Jungtiere zeigte keine Anomalien. Demnach waren die oben genannten Beobachtungen vorübergehender Art und sind als Folge der GH-Hemmung zu betrachten.

#### Kanzerogenität/chronische Toxizität

Bei Ratten, denen Octreotidacetat in Tagesdosen von bis zu 1,25 mg/kg Körpergewicht verabreicht worden war, wurden nach 52, 104 und 113/116 Wochen im Bereich der s. c.-Injektionsstelle Fibrosarkome beobachtet. Lokale Tumore bildeten sich auch bei den Kontrollratten, aber die Entwicklung dieser Tumore wurde einer ungeordneten Fibroplasie zugeschrieben, die durch anhaltende Reizwirkungen an der Injektionsstelle, verstärkt durch die saure Milchsäure/das Hilfsmittel Mannitol hervorgerufen wurden. Diese nicht spezifische Gewebereaktion trat insbesondere bei Ratten auf. Weder bei Mäusen, die über einen Zeitraum von 98 Wochen täglich s. c.-Injektionen von Octreotid in Dosen bis zu 2 mg/kg 98 Wochen erhielten, noch bei Hunden mit täglichen s. c. verabreichten Dosen des Medikaments über einen Zeitraum von 52 Wochen wurden neoplastische Läsionen beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung*

Natriumacetat-Trihydrat

Essigsäure 99 %

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

*Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung*

Natriumacetat-Trihydrat

Essigsäure 99 %

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

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 SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung*

2 Jahre

Ungeöffnete Ampullen können bis zu 2 Wochen bei 25 °C gelagert werden.

*Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung*

2 Jahre

Ungeöffnete Durchstechflaschen können bis zu 2 Wochen bei 25 °C gelagert werden.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: geöffnete Durchstechflaschen sollten bei Lagerung im Kühlschrank (2–8 °C) innerhalb von 2 Wochen aufgebraucht werden. Um eine Kontamination zu vermeiden, sollte der Gummiverschluss der Durchstechflasche nicht öfter als 10mal durchstoichen werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für 8 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung unmittelbar nach Verdünnung angewendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, sind Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2–8 °C). Nicht einfrieren.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung bzw. nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung*

Ampullen:

1 ml Lösung in einer Ampulle aus farblosem Glas.

Packungen mit 5, 10 oder 30 Ampullen.

*Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung*

Durchstechflaschen zur Mehrfachentnahme: 5 ml Lösung in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas.

Packungen mit 1, 10 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

*Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung*

*Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung*

Die Ampullen sollten erst unmittelbar vor der Injektion geöffnet werden. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden.

Die Lösung sollte vor 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 SUN sollte für die subkutane Anwendung unverdünnt angewendet werden.

#### Intravenöse Anwendung

Für die intravenöse Anwendung sollte Octreotid SUN mit einer 0,9 % 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 SUN mit einer Glukoselösung wird nicht empfohlen.

*Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung*

Octreotid SUN 200 µg/ml sollte nur subkutan angewendet werden.

Um eine Kontamination zu vermeiden wird empfohlen den Gummiverschluss der Durchstechflasche nicht mehr als 10 mal anzustoichen.

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

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH  
Kandelstraße 7  
79199 Kirchzarten  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Octreotid SUN 0,05 mg/1 ml Injektionslösung*

84088.00.00

*Octreotid SUN 0,1 mg/1 ml Injektionslösung*

84089.00.00

*Octreotid SUN 0,5 mg/1 ml Injektionslösung*

84090.00.00

*Octreotid SUN 1 mg/5 ml Injektionslösung*

84091.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
30. September 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2015

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt