

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Octreotid HEXAL 50 Mikrogramm/ml, Injektionslösung
Octreotid HEXAL 100 Mikrogramm/ml, Injektionslösung
Octreotid HEXAL 500 Mikrogramm/ml, Injektionslösung
Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreotid HEXAL 50 Mikrogramm/ml

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 50 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid HEXAL 100 Mikrogramm/ml

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 100 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid HEXAL 500 Mikrogramm/ml

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 500 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat.

Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml

1 Durchstechflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält pro ml Injektionslösung 200 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat. 5 ml Injektionslösung enthalten 1.000 Mikrogramm Octreotid als Octreotidacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Octreotid HEXAL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Die Lösung ist klar und farblos.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon(GH)- und Insulin-like growth factor 1(IGF-1)-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie keinen ausreichenden Erfolg zeigte.

Octreotid HEXAL ist ferner bei Akromegalie-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.

Zur Behandlung von Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z. B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms (siehe Abschnitt 5.1). Octreotid HEXAL ist keine antitumorale Therapie und wirkt bei diesen Patienten nicht kurativ.

Zur Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen.

Zur Behandlung TSH-sezernierender Hypophysenadenome:

- wenn sich die Sekretion nach der Operation und/oder Radiotherapie nicht normalisiert hat
- bei Patienten, für die eine Operation unangemessen ist
- bei bestrahlten Patienten, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie

Die Anfangsdosis beträgt 50-100 Mikrogramm Octreotid subkutan alle 8-12 Stunden. Dosisanpassungen sollten anhand der monatlichen Bestimmung der GH- und IGF-1-Spiegel (Zielwerte: GH < 2,5 ng/ml; IGF-1 im Normbereich) und der klinischen Symptome sowie der Verträglichkeit vorgenommen werden. Bei den meisten Patienten wird die optimale Tagesdosis 300 Mikrogramm betragen. Eine Gesamtdosis von maximal 1.500 Mikrogramm pro Tag sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine stabile Dosis Octreotid erhalten, sollten die GH- und IGF-1-Spiegel alle 6 Monate bestimmt werden.

Wenn innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Octreotid keine bedeutsame Senkung des GH-Spiegels und keine Besserung der klinischen Symptome erzielt wurden, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren

Die Initialdosis beträgt 50 Mikrogramm 1-2-mal täglich als subkutane Injektion. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen, vom Effekt auf die Hormonproduktion des Tumors (bzw., bei Karzinoid, auf die Urinausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure) sowie von der Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise auf 100-200 Mikrogramm 3-mal täglich gesteigert werden. Unter besonderen Umständen können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosis muss individuell eingestellt werden.

Wenn bei Karzinoiden nach 1-wöchiger Behandlung mit der maximal tolerierten Dosis keine positive Wirkung zu erkennen ist, sollte die Therapie nicht fortgesetzt werden.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Die Dosis beträgt 100 Mikrogramm 3-mal täglich als subkutane Injektion an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend am Tag der Operation mindestens 1 Stunde vor der Laparotomie.

TSH-sezernierendes Hypophysenadenom

In den meisten Fällen beträgt die wirksame Dosierung 100 Mikrogramm 3-mal täglich als subkutane Injektion. Die Dosis kann anhand des Ansprechens von TSH und Schilddrüsenhormon angepasst werden. Eine Behandlungsdauer von mindestens 5 Tagen ist erforderlich, um die Wirksamkeit zu beurteilen.

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Halbwertszeit des Arzneimittels verlängert sein; in diesem Fall ist eine Anpassung der Erhaltungsdosis erforderlich.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Octreotid-Gesamtexposition (AUC) nach subkutaner Injektion, daher ist keine Anpassung der Octreotid-Dosis erforderlich.

Art der Anwendung

Octreotid HEXAL wird als subkutane (s.c.) Injektion verabreicht. Weitere Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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 GH-sezernierende Hypophysentumoren sich manchmal vergrößern und dadurch schwere Komplikationen hervorrufen können (z. B. Einschränkungen des Gesichtsfeldes), ist die sorgfältige Beobachtung aller Patienten unerlässlich. Wenn Anzeichen einer Tumorexpansion auftreten, können andere Behandlungsmaßnahmen sinnvoll sein.

Die therapeutische Wirkung einer Senkung des Wachstumshormon(GH)-Spiegels sowie einer Normalisierung der Konzentration des insulinähnlichen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) könnte bei weiblichen Akromegalie-Patienten potenziell zur Wiederherstellung der Fruchtbarkeit führen. Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid bei Bedarf eine ausreichende Kontrazeptionsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten, die längerfristig mit Octreotid behandelt werden, sollte die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

Während der Therapie mit Octreotid sollte die Leberfunktion überwacht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Häufig sind Fälle von Bradykardie berichtet worden. Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln wie Beta-Blockern, Calciumantagonisten oder Arzneimitteln zur Einstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase

Cholelithiasis ist ein sehr häufiges Ereignis während der Behandlung mit Octreotid HEXAL und kann mit Cholezystitis und einer Dilatation des Gallenganges einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase werden vor und circa alle 6-12 Monate während einer Behandlung mit Octreotid empfohlen.

Endokrine GEP-Tumoren

Bei der Behandlung endokriner GEP-Tumoren gibt es seltene Fälle eines plötzlichen Verlusts der Symptomkontrolle durch Octreotid mit einem raschen Wiederauftreten schwerwiegender Symptome. Wenn die Behandlung abgesetzt wird, können sich die Symptome verschlechtern bzw. wiederkehren.

Glukosestoffwechsel

Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf Wachstumshormon, Glukagon und Insulin kann Octreotid den Glukosehaushalt beeinflussen. Die postprandiale Glukosetoleranz kann beeinträchtigt werden, und in einigen Fällen kann die langfristige Anwendung zu persistierender Hyperglykämie führen. Auch Hypoglykämie wurde berichtet.

Bei Patienten mit Insulinom kann Octreotid aufgrund seiner größeren relativen Sekretionshemmung von GH und Glukagon als von Insulin und wegen der kürzeren Dauer der Hemmwirkung auf Insulin die Intensität und Dauer einer Hypoglykämie verstärken. Diese Patienten müssen zu Beginn der Behandlung mit Octreotid und bei jeder Dosisänderung sorgfältig überwacht werden. Starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels können möglicherweise durch häufigere Verabreichung kleinerer Dosen verringert werden.

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus kann der Insulinbedarf durch die Gabe von Octreotid vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann die Behandlung mit Octreotid zum postprandialen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Daher wird empfohlen, die Glukosetoleranz und die antidiabetische Behandlung zu überwachen.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle

In einer 52-wöchigen Toxizitätsstudie an (vorwiegend männlichen) Ratten traten nur unter der höchsten Dosis, die etwa dem 8-Fachen der maximal beim Menschen angewandten Dosis bezogen auf die Körperoberfläche entspricht, Sarkome an der Einstichstelle der subkutanen Injektionen auf. In einer 52-wöchigen Toxizitätsstudie an Hunden traten an der subkutanen Injektionsstelle keine Hyperplasien oder Neoplasien auf. Es gibt keine Berichte über eine Tumorbildung an der subkutanen Injektionsstelle bei Patienten, die bis zu 15 Jahren mit Octreotid behandelt wurden. Alle derzeit verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die bei Ratten aufgetretenen Befunde speziesspezifisch sind und keine Relevanz für die Anwendung des Arzneimittels beim Menschen haben (siehe Abschnitt 5.3).

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Resorption von Nahrungsfetten verändern.

Bei einigen mit Octreotid behandelten Patienten sind herabgesetzte Vitamin-B₁₂-Spiegel und anomale Werte im Schilling-Test gemessen worden. Bei Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel in der Vorgeschichte wird empfohlen, während der Therapie mit Octreotid die Vitamin-B₁₂-Spiegel zu überwachen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln wie Beta-Blockern, Calciumantagonisten oder Arzneimitteln zur Einstellung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Octreotid verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Anpassung der Dosis von Insulin und Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Octreotid verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde nachgewiesen, dass Octreotid die intestinale Resorption von Ciclosporin verringert und die von Cimetidin verzögert.

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

Begrenzte veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass Somatostatin-Analoga wegen der Reduktion des Wachstumshormonspiegels 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, sollten Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite besitzen (z. B. Chinidin, Terfenadin), nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Octreotid bei Schwangeren vor, und bei etwa einem Drittel der Fälle ist der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt. Die Mehrzahl der Berichte wurde aus der Spontanerfassung erhalten, und mehr als 50 % der Schwangerschaften wurden bei Patientinnen mit Akromegalie berichtet. Die meisten Frauen waren Octreotid während des ersten Trimesters der Schwangerschaft in Dosen von 100-1.200 Mikrogramm/Tag Octreotid s.c. oder 10-40 mg/Monat Octreotid als Monatsdepot ausgesetzt. Angeborene Anomalien wurden bei etwa 4 % der Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang berichtet. Bei diesen Fällen wird kein kausaler Zusammenhang mit Octreotid vermutet.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Octreotid während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigten, dass Octreotid in die Muttermilch übergeht. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Octreotid nicht stillen.

Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat. Es wurde eine verspätete Absenkung der Hoden bei männlichen Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und Säugezeit behandelt wurden, beobachtet. Octreotid beeinträchtigte allerdings nicht die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (siehe Abschnitt 5.3).

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

Octreotid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten zu besonderer Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen angehalten werden, wenn während der Behandlung mit Octreotid Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung 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 Glukosetoleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die nachstehend in Tabelle 1 aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden in klinischen Studien zu Octreotid erfasst.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Tabelle 1 sind nach Häufigkeit gruppiert und in abnehmender Reihenfolge angeordnet; die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: 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 1: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Erkrankungen der Schilddrüse (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T ₄ und ungebundenes T ₄)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie
Häufig:	Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Herzerkrankungen	
Häufig:	Bradykardie
Gelegentlich:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, entfärbter Fäzes
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Cholelithiasis
Häufig:	Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopezie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Einstichstelle
Häufig:	Asthenie
Untersuchungen	
Häufig:	erhöhte Transaminasen-Werte

Nach Markteinführung

Die Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung in Tabelle 2 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: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Spontanerfassung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems
Anaphylaxie, Allergie/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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gallenblase und ähnliche Reaktionen

Es wurde gezeigt, dass Somatostatin-Analoga die Kontraktilität der Gallenblase hemmen und die Gallenausscheidung verringern. Dies kann zur Erkrankung der Gallenblase oder zur Bildung von Gallengrieß führen. Die Entwicklung von Gallensteinen wurde bei 15-30 % der Patienten unter Langzeittherapie mit subkutanem Octreotid beobachtet. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (im Alter von 40-60 Jahren) beträgt etwa 5-20 %. Wenn Gallensteine auftreten, bleiben sie in der Regel asymptomatisch. Symptomatische Gallensteine sollten entweder medikamentös durch Auflösungstherapie mit Gallensäuren oder chirurgisch behandelt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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.

Es ist bekannt, dass die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen im weiteren Verlauf der Behandlung abnimmt.

Das Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen kann abgemildert werden, indem zwischen den Mahlzeiten und der subkutanen Verabreichung von Octreotid ein zeitlicher Abstand eingehalten wird, die Injektion also zwischen den Mahlzeiten oder vor dem Zubettgehen erfolgt.

Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen

Nach der Markteinführung wurde über Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen berichtet. Wenn diese auftreten, betreffen sie meistens die Haut jedoch selten den Mund und die Atemwege. Isolierte Fälle von anaphylaktischem Schock wurden berichtet.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle

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 Octreotid-Lösung vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht wird oder durch die Injektion eines geringeren Volumens einer konzentrierteren Lösung.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Pankreasenzyme

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

Herzerkrankungen

Bradykardie ist eine häufige Nebenwirkung von Somatostatin-Analoga. Sowohl bei Patienten mit Akromegalie als auch mit Karzinoidsyndrom wurden EKG-Veränderungen, wie QT-Verlängerung, Achsenverschiebungen, verfrühte Repolarisation, geringe Spannung, R/S-Übergang, frühe R-Progression, unspezifische ST-T-Veränderungen, beobachtet. Ein Zusammenhang dieser Ereignisse mit Octreotidacetat ist nicht bewiesen, da viele dieser Patienten Herzerkrankungen aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie

Nach der Markteinführung wurde über Thrombozytopenie berichtet, vor allem bei der Behandlung mit Octreotid (i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose. Diese ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Octreotid bei Erwachsenen und Kindern 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, Schwächeanfall, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktatazidose.

Bei Kindern betragen 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 Krebspatienten, die Octreotid in einer Dosierung von 3.000-30.000 Mikrogramm/Tag (aufgeteilt auf mehrere subkutane Dosen) erhielten, wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen berichtet.

Die Behandlung bei Überdosierung erfolgt symptombezogen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatostatin und Analoga
ATC-Code: H01CB02

Octreotid ist ein synthetisches Oktapeptid-Analogon des natürlich vorkommenden Hormons Somatostatin mit gleichartiger pharmakologischer Wirkung, jedoch mit einer wesentlich längeren Wirkungsdauer. Es hemmt die pathologisch erhöhte Sekretion des Wachstumshormons (GH) sowie von Peptiden und Serotonin, die im gastroenteropankreatischen (GEP) endokrinen System produziert 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 von Glukagon.

Bei gesunden Probanden zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

- Hemmung der auf verschiedene Weise (Arginin, Anstrengung, Insulin-induzierte Hypoglykämie) stimulierten GH-Freisetzung
- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glukagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems sowie Hemmung der durch Arginin stimulierten Insulin- und Glukagon-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 GH-Freisetzung, und es gibt kein „Rebound-Phänomen“ (Hypersekretion von GH bei Patienten mit Akromegalie) bei der Behandlung mit Octreotid.

Bei **Patienten mit Akromegalie** senkt Octreotid die Plasmaspiegel von GH und IGF-1. Bei bis zu 90 % der Patienten wird eine Senkung des GH-Spiegels um 50 % oder mehr erreicht, in ca. 50 % der Fälle auf einen Serumwert < 5 ng/ml. Bei den meisten Patienten bewirkt Octreotid eine deutliche Besserung der klinischen Symptome wie Kopfschmerzen, Schwellungen der Haut und Weichteilgewebe, Hyperhidrose, Arthralgie und Parästhesie. Bei Patienten mit einem großen Hypophysenadenom kann die Octreotid-Behandlung zu einem gewissen Maß zur Verkleinerung der Tumormasse führen.

Bei **Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems** beeinflusst Octreotid aufgrund seiner unterschiedlichen endokrinen Wirkungen mehrere verschiedene klinische Parameter. Bei Patienten, die trotz anderweitiger Therapie (Operation, Embolisierung der Leberarterie, verschiedene Chemotherapien, z. B. mit Streptozocin und Fluorouracil) weiterhin an tumorassoziierten Symptomen leiden, können eine klinische Besserung und ein Rückgang der Symptomatik eintreten.

Bei den verschiedenen Tumorarten zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

- **Karzinoid**
Die Anwendung von Octreotid führt im Allgemeinen zu einer Besserung der Symptome, insbesondere von Flush und Diarrhö. In vielen Fällen kommt es auch zu einer Senkung des Serotoninspiegels im Plasma und zu einer verminderten Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin.
- **VIPome**
Das biochemische Merkmal dieser Tumoren besteht in einer Überproduktion des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP). Die Behandlung mit Octreotid ergibt in den meisten Fällen eine Besserung der für diese Krankheit typischen schweren sekretorischen Diarrhö und somit eine Verbesserung der Lebensqualität. Begleitend dazu bessern sich die damit verbundenen Störungen des Elektrolythaushalts wie Hypokaliämie, sodass die enterale und parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr abgesetzt werden kann. Bei einigen Patienten weisen computertomographische Aufnahmen auf eine Verlangsamung oder einen Stillstand der Tumorprogression oder sogar eine Verkleinerung des Tumors hin, insbesondere bei Lebermetastasen. Die klinische Besserung geht in der Regel mit einer Senkung des VIP-Plasmaspiegels einher, wobei Normalwerte erreicht werden können.

- **Glukagonome**

Die Behandlung mit Octreotid bewirkt in den meisten Fällen eine wesentliche Verbesserung des nekrolytischen Erythema migrans, das charakteristisch für die Erkrankung ist. Ein leichter Diabetes mellitus – eine bei Glukagonom-Patienten häufige Erscheinung – wird durch Octreotid wenig beeinflusst; der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika wird in der Regel nicht vermindert. Eine gegebenenfalls bestehende Diarrhö wird gebessert, und es kommt zur Gewichtszunahme. Die Behandlung mit Octreotid bewirkt oft eine sofortige Senkung des Glukagon-Plasmaspiegels, jedoch bleibt dieser Rückgang in der Regel über einen längeren Behandlungszeitraum nicht bestehen. Die Besserung der Symptomatik hingegen hält an.

- **Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom**

Die Hypersekretion von Magensäure lässt sich in der Regel mit Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H₂-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern. Octreotid kann dazu beitragen, die überschießende Magensäuresekretion weiter zu reduzieren und die Diarrhö und die anderen Symptome zu bessern, da es bei einigen Patienten die Suppression des erhöhten Gastrinspiegels bewirkt.

- **Insulinome**

Die Verabreichung von Octreotid bewirkt einen Abfall des zirkulierenden immunreaktiven Insulins, der jedoch von nur kurzer Dauer sein kann (ca. 2 Stunden). Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Octreotid dazu beitragen, präoperativ Normoglykämie herzustellen und aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit inoperablem gut- oder bösartigem Tumor kann auch ohne gleichzeitige nachhaltige Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels die Blutzuckereinstellung verbessert werden.

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Bei Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterziehen, verringert die peri- und postoperative Verabreichung von Octreotid die Häufigkeit typischer postoperativer Komplikationen (z. B. Pankreasfisteln, Abszess mit nachfolgender Sepsis oder postoperative akute Pankreatitis).

Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

Die Behandlungseffekte von Octreotid wurden bei 21 Patienten prospektiv beobachtet und mit einer Reihe von 37 publizierten Fällen zusammen ausgewertet. Unter den 42 Patienten mit auswertbaren biochemischen Daten zeigten 81 % der Patienten (n=34) zufriedenstellende Resultate (mindestens 50 % Reduktion von TSH und erhebliche Reduktion der Thyreoidhormone), während bei 67 % (n=28) eine Normalisierung von TSH und Thyreoidhormon beobachtet wurde. Bei diesen Patienten wurde das Ansprechen während der gesamten Behandlungsdauer aufrechterhalten (bis zu 61 Monate, Durchschnitt 15,7 Monate).

Bezüglich der klinischen Symptome wurde eine deutliche Verbesserung bei 19 von 32 Patienten mit klinischem Hyperthyreoidismus berichtet. Eine Reduktion des Tumolvolumens um mehr als 20 % wurde in 11 Fällen (41 %), eine Reduktion um mehr als 50 % bei 4 Fällen (15 %) beobachtet. Die früheste Reduktion wurde nach 14 Behandlungstagen berichtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt 0,27 l/kg, die Gesamtklearance 160 ml/min. Die Plasmaproteinbindung beträgt rund 65 %. Die Menge Octreotid, die durch Blutzellen gebunden wird, ist vernachlässigbar.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit nach subkutaner Verabreichung beträgt 100 Minuten. Nach intravenöser Injektion läuft die Elimination in 2 Phasen mit Halbwertszeiten von 10 bzw. 90 Minuten ab. Der Großteil des Peptids wird mit dem Stuhl ausgeschieden, rund 32 % unverändert mit dem Urin.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen hatten keinen Einfluss auf die Octreotid-Gesamtexposition (AUC) nach subkutaner Injektion.

Bei Patienten mit Leberzirrhose kann die Eliminationskapazität herabgesetzt sein, nicht jedoch bei Patienten mit Fettleber.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität lassen keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen erkennen.

Reproduktionsstudien bei Tieren ergaben keine Hinweise auf teratogene, embryonale/fetale oder andere reproduktionsrelevante Effekte von Octreotid nach Verabreichung von bis zu 1 mg/kg/Tag an die Elterntiere. Beim Nachwuchs von Ratten wurde ein gewisses Maß an Retardierung des physiologischen Wachstums festgestellt, die vorübergehend war und auf GH-Inhibition infolge übermäßiger pharmakodynamischer Aktivität zurückzuführen war (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Ratten-Jungtieren wurden keine speziellen Studien durchgeführt. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung wurde vermindertes Wachstum und Reifung bei den F1-Nachkommen von Muttertieren beobachtet, denen während der gesamten Trächtigkeit und Säugezeit Octreotid verabreicht worden war. Es wurde eine verzögerte Absenkung der Hoden bei männlichen F1-Nachkommen beobachtet, die Fertilität der betroffenen männlichen F1-Jungtiere war jedoch normal. Daher wurden die genannten Befunde als vorübergehend und als Folge der GH-Inhibition eingestuft.

Karzinogenität/chronische Toxizität

Bei Ratten, die Octreotidacetat in täglichen Dosen bis zu 1,25 mg/kg Körpergewicht erhielten, wurden überwiegend bei einer Reihe von männlichen Tieren nach 52, 104 und 113/116 Wochen Fibrosarkome an der s.c. Injektionsstelle beobachtet. Lokale Tumoren traten auch bei den Kontrolltieren auf, allerdings war die Entwicklung dieser Tumoren einer gestörten Fibroplasie geschuldet, die durch anhaltende reizende Effekte an der Injektionsstelle erzeugt und durch das saure Milchsäure/Mannitol-Vehikel verstärkt wurde. Diese unspezifische Gewebereaktion schien besonders bei Ratten aufzutreten. Neoplastische Läsionen wurden weder bei Mäusen, die tägliche s.c. Injektionen von Octreotid in Dosen bis zu 2 mg/kg für 98 Wochen erhielten, noch bei Hunden, die mit täglichen s.c. Dosen des Arzneimittels für 52 Wochen behandelt wurden, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Zusätzlich für Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml

- Phenol (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Octreotid HEXAL 50/- 100/- 500 Mikrogramm/ml

Das Arzneimittel ist unmittelbar nach dem Öffnen anzuwenden. Nach Anbruch Reste verwerfen.

Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml

Die Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 2 Wochen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2-8 °C). Die Ampullen bzw. Durchstechflaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Octreotid HEXAL 50/- 100/- 500 Mikrogramm/ml

Für den täglichen Gebrauch dürfen Octreotid HEXAL Ampullen mit einer Aufbrauchsfrist von bis zu 2 Wochen bei Zimmertemperatur aufbewahrt werden.

Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml

Die Durchstechflasche darf nur zur Vorbereitung einer Injektion aus dem Kühlschrank entnommen werden und muss zwischen den Injektionen im Kühlschrank bei 2-8 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen bzw. Durchstechflaschen aus Klarglas (Glasart I). Die Durchstechflaschen sind mit einem Brombutylgummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe mit einer PP-Flip-Off-Kappe verschlossen.

Octreotid HEXAL 50/- 100/- 500 Mikrogramm/ml

Ampullen zu je 1 ml Injektionslösung

Packungen mit 5 und 30 Ampullen

Klinikpackungen mit 5 und 30 (nur Octreotid HEXAL 100 Mikrogramm/ml) Ampullen

Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml

Durchstechflaschen zu je 5 ml Injektionslösung

Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen

Klinikpackungen mit 10 Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Dieses Arzneimittel darf nicht verwendet, wenn Partikel oder Verfärbungen erkennbar sind.

Octreotid HEXAL 50/- 100/- 500 Mikrogramm/ml

Die Ampullen enthalten kein Konservierungsmittel. Daher muss das Arzneimittel sofort nach Öffnen der Ampullen verwendet werden. Übriggebliebene Anteile müssen vernichtet werden.

Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml

Die Durchstechflaschen sind zur Mehrfachanwendung vorgesehen. Zur Vermeidung von Kontaminationen wird empfohlen, dass der Gummistopfen der Durchstechflasche nicht häufiger als 10-mal durchstochen wird.

Subkutane Anwendung

Patienten, die sich das Arzneimittel selbständig als subkutane Injektion verabreichen sollen, müssen vom Arzt oder Pflegepersonal hierzu genaue Anweisungen erhalten. Es wird empfohlen, dass die Lösung vor der Injektion Raumtemperatur erreicht, um Beschwerden am Verabreichungsort zu verringern. Mehrere Injektionen in kurzen Abständen an gleicher Stelle sind zu vermeiden.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMERN

Octreotid HEXAL 50 Mikrogramm/ml
63657.00.00

Octreotid HEXAL 100 Mikrogramm/ml
63658.00.00

Octreotid HEXAL 500 Mikrogramm/ml
63659.00.00

Octreotid HEXAL 1000 Mikrogramm/5 ml
65945.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 14. Januar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 23. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig