

ERSTER GEGEN NET*



* **Erste zugelassene Therapie:** Siehe Fachinformation Sandostatin® LAR® / Datum der Erteilung der Zulassung (08.12.1999) und Fachinformation Somatuline Autogel® / Datum der Erteilung der Zulassung (18.05.2005)

Sandostatin® 100 µg/- 500 µg, Injektionslösung/Infusionslösung

Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 10 mg/- 20 mg/ 30 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Wirkstoff: Octreotid. **Zusammensetzung:** Synthetisches Somatostatin-Analogon. **Sandostatin:** 1 Ampulle mit 1 ml enthält: 100 / 500 µg Octreotid (als Octreotidacetat). Sonstige Bestandteile: Milchsäure, Mannitol (E421), Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke; **Sandostatin LAR-Monatsdepot** 10/- 20/- 30 mg: 1 Durchstechflasche mit 241/482/723 mg Pulver enthält: 10 / 20 / 30 mg Octreotid (als Octreotidacetat). Sonstige Bestandteile: Pulver (Durchstechflasche): Mannitol (E421), Polyglykolsäure-co-milchsäure (45:55). Lösungsmittel (Fertigspritze): Carmellose-Natrium, Mannitol (E421), Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **Sandostatin:** 1. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon(GH)- und IGF-1-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie keinen ausreichenden Erfolg zeigte. Sandostatin 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. 2. Zur Behandlung von Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z. B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Sandostatin ist keine antitumorale Therapie und wirkt bei diesen Patienten nicht kurativ. 3. Zur Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen. 4. Zur Notfallbehandlung um Blutungen gastro-ösophagealer Varizen bei Patienten mit Zirrhose zu stillen und dem Wiederauftreten solcher Blutungen vorzubeugen. Sandostatin ist hier in Verbindung mit einer spezifischen Behandlung wie einer endoskopischen Sklerotherapie anzuwenden. 5. Zur Behandlung TSH-sezierender 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. **Sandostatin LAR-Monatsdepot:** 1. Behandlung von Patienten mit Akromegalie, bei denen ein chirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt oder bei denen ein chirurgischer Eingriff keinen Erfolg zeigte, oder zur Überbrückung, bis eine Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). 2. Behandlung von Patienten mit Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z. B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). 3. Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms oder unbekannter Primärlokalisation, wenn Primärlokalisationen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden. 4. Behandlung TSH-sezierender 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. gegen einen d. sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Nebenw. aus klin. Studien:** *Sehr häufig:* Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz, Kopfschmerzen, Gallensteine (können mit Cholezystitis und einer Dilatation des Gallenganges einhergehen), Hyperglykämie, Reaktionen a. d. Einstichstelle. *Häufig:* Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, entförter Fäzes, Schwindel, Hypothyreose, Erkrankungen d. Schilddrüse, Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie, Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Appetitlosigkeit, Asthenie, erhöhte Transaminasen-Werte, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Dyspnoe, Bradykardie. *Gelegentlich:* Dehydratation, Tachykardie. **Nebenw. aus d. Spontanerfassung (Häufigkeit od. Kausalzusammenhang nicht zuverlässig bestimmbar):** Anaphylaxie, Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen. Urtikaria. Akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatische Hepatitis, Cholestase, Ikterus, cholestatischer Ikterus. Arrhythmie. Erhöhter Spiegel d. alkalischen Phosphatase, erhöhter Spiegel d. Gamma-Glutaryl-Transferase. Thrombozytopenie. Bei Pat. mit Akromegalie u. Karzinoidsyndrom wurden EKG-Veränderungen beobachtet. **Warnhinweis:** Sandostatin: Enthält Natriumhydrogencarbonat. Sandostatin LAR-Monatsdepot: Enthält Carmellose-Natrium. **Verschreibungs-pflichtig.** **Weitere Angaben** siehe Fachinformationen. Stand: Februar 2018 (MS 02/18.15). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (09 11) 273-0; Fax: (09 11) 273-12 653. www.novartis.de

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 10 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 20 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 30 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Sandostatin LAR-Monatsdepot 10 mg
1 Durchstechflasche mit 241 mg Pulver enthält 10 mg Octreotid (als Octreotidacetat).

Sandostatin LAR-Monatsdepot 20 mg
1 Durchstechflasche mit 482 mg Pulver enthält 20 mg Octreotid (als Octreotidacetat).

Sandostatin LAR-Monatsdepot 30 mg
1 Durchstechflasche mit 723 mg Pulver enthält 30 mg Octreotid (als Octreotidacetat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natrium

Enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Pulver: Weiß bis weiß mit gelblichem Farbton.

Lösungsmittel: Klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. bräunliche Lösung.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Patienten mit Akromegalie, bei denen ein chirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt oder bei denen ein chirurgischer Eingriff keinen Erfolg zeigte, oder zur Überbrückung, bis eine Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlung von Patienten mit Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind, z.B. Karzinoide mit Merkmalen des Karzinoidsyndroms (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms oder unbekannter Primärlokalisation, wenn Primärlokalisationen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden.

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 AnwendungDosierungAkromegalie

Es wird empfohlen, die Behandlung mit 20 mg Sandostatin LAR in vierwöchigen In-

tervalen über 3 Monate zu beginnen. Patienten, die derzeit mit subkutanem Sandostatin behandelt werden, können die Behandlung mit Sandostatin LAR am Folgetag nach der letzten subkutanen Dosis Sandostatin beginnen. Spätere Dosisanpassungen sind nach Maßgabe der Serumkonzentrationen von Wachstumshormon (GH; *growth hormone*) und insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1/Somatomedin C (IGF-1) sowie der klinischen Symptome vorzunehmen.

Bei Patienten, bei denen die klinischen Symptome und biochemischen Parameter (GH; IGF-1) innerhalb dieser 3 Monate nicht vollständig unter Kontrolle gebracht werden können (GH-Spiegel weiterhin über 2,5 Mikrogramm/l), kann die Dosis auf 30 mg Octreotid alle 4 Wochen erhöht werden. Wenn nach 3 Monaten GH, IGF-1 und/oder die Symptome bei einer Dosierung von 30 mg nicht ausreichend kontrolliert sind, kann die Dosis auf 40 mg in vierwöchigen Intervallen erhöht werden.

Patienten, deren GH-Spiegel konstant unter 1 Mikrogramm/l liegen, deren IGF-1-Plasmaspiegel sich normalisiert hat und bei denen die meisten reversiblen Symptome einer Akromegalie nach dreimonatiger Behandlung mit Sandostatin LAR 20 mg verschwunden sind, können mit 10 mg Sandostatin LAR alle 4 Wochen behandelt werden. Insbesondere bei dieser Gruppe von Patienten empfiehlt es sich jedoch, bei dieser niedrigen Dosierung von Sandostatin LAR die GH- und IGF-1-Plasmaspiegel sowie die klinischen Symptome sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten, die auf eine stabile Dosis Sandostatin LAR eingestellt sind, sollten die GH- und IGF-1-Plasmaspiegel in Abständen von 6 Monaten kontrolliert werden.

Gastroenteropankreatische endokrine TumorenBehandlung von Patienten mit Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind

Es wird empfohlen, die Behandlung mit der Verabreichung von 20 mg Sandostatin LAR in vierwöchigen Intervallen zu beginnen. Bei Patienten, die derzeit mit subkutanem Sandostatin behandelt werden, sollte die Behandlung nach der ersten Injektion von Sandostatin LAR noch für 2 Wochen mit der bisher wirksamen Dosierung fortgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen die Symptome und die biologischen Marker nach 3-monatiger Behandlung unter Kontrolle gebracht wurden, kann gegebenenfalls die Dosis auf 10 mg alle 4 Wochen reduziert werden.

Bei Patienten, bei denen die Symptome nach 3-monatiger Behandlung nur teilweise unter Kontrolle sind, kann gegebenenfalls die Dosis auf 30 mg Sandostatin LAR alle 4 Wochen erhöht werden.

An Tagen, an denen die Symptome des gastroenteropankreatischen Tumors auch unter der Therapie mit Sandostatin LAR zunehmen, wird die zusätzliche subkutane Gabe von Sandostatin in der vor der Umstellung auf Sandostatin LAR angewandten Dosis empfohlen. Dies kann vor allem in den ersten 2 Monaten der Behandlung erforderlich sein,

bis die therapeutische Konzentration von Octreotid erreicht ist.

Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren des Mitteldarms oder unbekannter Primärlokalisation, wenn Primärlokalisationen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden

Die empfohlene Dosis Sandostatin LAR beträgt 30 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung mit Sandostatin LAR zur Tumorkontrolle sollte fortgeführt werden, solange keine Tumorprogression eintritt.

TSH-sezernierende Adenome

Die Behandlung sollte mit 20 mg Sandostatin LAR in vierwöchigen Intervallen über 3 Monate begonnen werden, bevor eine Dosisanpassung in Betracht gezogen wird. Die Dosis wird dann nach Maßgabe des Ansprechens von TSH und Schilddrüsenhormon angepasst.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Studie, in der Sandostatin subkutan und intravenös verabreicht wurde, hat ergeben, dass die Eliminationskapazität bei Patienten mit Leberzirrhose herabgesetzt sein kann, nicht jedoch bei Patienten mit Fettleber. In bestimmten Fällen kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Anwendung bei älteren Patienten

In einer Studie zu subkutan verabreichtem Sandostatin war bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich. Daher ist bei dieser Patientengruppe keine Anpassung der Sandostatin-LAR-Dosis erforderlich.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von Sandostatin LAR bei Kindern liegen nur in begrenztem Umfang Erfahrungen vor.

Art der Anwendung

Sandostatin LAR darf ausschließlich als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die Einstichstelle ist bei aufeinanderfolgenden intramuskulären Injektionen zwischen dem linken und rechten Gesäßmuskel abzuwechseln (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 Vorichtsmaßnahmen für die AnwendungAllgemein

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 Tumor-

expansion 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 Betablockern, 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 Sandostatin und kann mit Cholezystitis und einer Dilatation des Gallenganges einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase werden vor und circa alle 6 Monate während einer Behandlung mit Sandostatin LAR empfohlen.

Glukosestoffwechsel

Aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Freisetzung von Wachstumshormonen, Glukagon und Insulin kann Sandostatin LAR den Glukosehaushalt beeinflussen. Die postprandialen Glukosetoleranz kann beeinträchtigt werden. Bei Patienten unter Behandlung mit subkutanem Sandostatin wurde beobachtet, dass die langfristige Anwendung in einigen Fällen zu persistierender Hyperglykämie führen kann. Auch Hypoglykämie wurde berichtet.

Bei Patienten mit begleitendem Typ-1-Diabetes mellitus beeinflusst Sandostatin LAR wahrscheinlich den Glukosehaushalt, und der Insulinbedarf kann vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann subkutan verabreichtes Sandostatin zum postprandialen Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Daher wird empfohlen, die Glukosetoleranz und die antidiabetische Behandlung zu überwachen.

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 sorgfältig überwacht werden.

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 Sandostatin LAR die Vitamin-B12-Spiegel zu überwachen.

Natriumgehalt

Sandostatin LAR enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Eine Anpassung der Dosis von Insulin und Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig Sandostatin LAR 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 bis 1200 Mikrogramm/Tag Sandostatin s.c. oder 10 bis 40 mg/Monat Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR 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 Säugetzeit behandelt wurden, beobachtet. Octreotid beeinträchtigt 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

Sandostatin LAR 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 Sandostatin LAR Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Sandostatin LAR 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 auf Seite 3 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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.

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 Gallengries führen. Die Entwicklung von Gallensteinen wurde bei 15 bis 30 % der Patienten unter Langzeittherapie mit subkutanem Sandostatin beobachtet. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (im Alter von 40 bis 60 Jahren) beträgt etwa 5 bis 20 %. Die Langzeitbehandlung von Patienten mit Akromegalie oder gastroenteropankreatischen Tumoren mit Sandostatin LAR scheint im Vergleich zur Behandlung mit Octreotid zur subkutanen Injektion die Häufigkeit der Bildung von Gallensteinen nicht zu erhöhen. 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.

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

Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Rötung, Blutung, Pruritus, Schwellung oder Induration wurden unter der Behandlung mit Sandostatin LAR häufig beobachtet, machten jedoch in der Mehrzahl der Fälle keine klinische Intervention erforderlich.

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 Sandostatin berichtet, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwand. Außerdem wurde über eine durch Gallensteine induzierte Pankreatitis bei Patienten berichtet, die Sandostatin subkutan als Langzeitbehandlung erhielten.

Tabelle 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Obstipation, Flatulenz.
Häufig:	Dyspepsie, Erbrechen, aufgeblähter Bauch, Steatorrhö, ungeformter Stuhl, entfärbter Fäzes.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen.
Häufig:	Schwindel.
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Erkrankungen der Schilddrüse (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und freies T4).
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Gallensteine.
Häufig:	Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie.
Häufig:	Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Appetitlosigkeit.
Gelegentlich:	Dehydratation.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Reaktionen an der Einstichstelle.
Häufig:	Ästhenie.
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen-Werte.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopezie.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe.
Herzkrankungen	
Häufig:	Bradykardie.
Gelegentlich:	Tachykardie.

Tabelle 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Spontanerfassung

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Thrombozytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems	
Anaphylaxie, Allergie/Überempfindlichkeitsreaktionen.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria.	
Leber- und Gallenerkrankungen	
Akute Pankreatitis, akute Hepatitis ohne Cholestase, cholestatische Hepatitis, Cholestase, Ikterus, cholestatischer Ikterus.	
Herzkrankungen	
Arrhythmie.	
Untersuchungen	
Erhöhter Spiegel der alkalischen Phosphatase, erhöhter Spiegel der Gamma-Glutamyl-Transferase.	

Herzkrankungen

Bradykardie ist eine häufige Nebenwirkung von Somatostatin-Analoga. Sowohl bei Patienten mit Akromegalie als auch mit Karzinoïdsyndrom 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 Herzkrankungen aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytopenie

Nach der Markteinführung wurde über Thrombozytopenie berichtet, vor allem bei der Behandlung mit Sandostatin (i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose und während der Behandlung mit Sandostatin LAR. 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 Sandostatin LAR berichtet. Die Dosierungen betrugen zwischen 100 mg und 163 mg/Monat Sandostatin LAR. Die einzigen berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen.

Es wurde über Krebspatienten berichtet, die Sandostatin LAR in Dosen bis zu 60 mg/Monat und bis zu 90 mg alle zwei Wochen erhielten. Diese Dosierungen wurden im Allgemeinen gut vertragen. Allerdings wurden folgende Nebenwirkungen berichtet: Häufiges

Wasserlassen, Müdigkeit, Depressionen, Angstzustände und mangelnde Konzentrationsfähigkeit.

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 Somatostatins 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 – wie Somatostatin – 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 TSH 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 liefert Sandostatin LAR – eine galenische Form von Octreotid für die wiederholte Anwendung in vierwöchigen Intervallen – konstante therapeutisch wirksame Octreotid-Serumspiegel und bewirkt dadurch die durchgängige Senkung des GH- und Normalisierung des IGF-1-Spiegels im Serum bei der Mehrzahl der Patienten. Bei den meisten Patienten bewirkt Sandostatin LAR eine deutliche Besserung der klinischen Symptome wie Kopfschmerzen, Transpiration, Parästhesie, Müdigkeit, Knochen- und Gelenkschmerzen oder Karpaltunnelsyndrom. Bei vorher unbehandelten Patienten mit Akromegalie und GH-sezernierendem Hypophysenadenom bewirkte die Behandlung mit Sandostatin LAR in einem erheblichen Anteil der Fälle (50 %) eine Volumenabnahme des Tumors um > 20 %.

Bei einzelnen Patienten mit GH-sezernierendem Hypophysenadenom wurde unter der Behandlung mit Sandostatin LAR eine Verkleinerung des Tumors beobachtet (präoperativ). Dennoch sollte die Operation nicht hinausgezögert werden.

Bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen

Systems ermöglicht die Behandlung mit Sandostatin LAR die dauerhafte Beherrschung der Symptome der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei den verschiedenen gastroenteropankreatischen Tumoren 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, so dass die enterale und parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr abgesetzt werden kann. Bei einigen Patienten weisen computertomographische Aufnahmen auf eine Verlangsamung oder einen Stillstand der Tumorsektion 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 Protonenpumpenhemmer oder H₂-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H₂-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern. Sandostatin LAR 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. Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Octreotid dazu beitragen, präoperativ Normoglykämie herzustellen und aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit inoperab-

lem gut- oder bösartigem Tumor kann auch ohne gleichzeitige nachhaltige Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels die Blutzuckereinstellung verbessert werden.

Fortgeschrittene neuroendokrine Tumore des Mitteldarms oder unbekannter Primärlokalisation, wenn Primärlokalisationen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (PROMID) hat gezeigt, dass Sandostatin LAR bei Patienten mit fortgeschrittenem neuroendokrinen Tumor des Mitteldarms das Tumorwachstum hemmt.

85 Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Sandostatin LAR 30 mg alle 4 Wochen (n = 42) oder Placebo (n = 43) für eine Zeitdauer von 18 Monate bzw. bis zur Tumorsektion oder bis zum Tod.

Die Haupteinschlusskriterien waren therapie-naive, histologisch bestätigte, lokal inoperable oder metastasierte, gut differenzierte, funktionell aktive oder inaktive neuroendokrine Tumoren/Karzinome mit dem Primärtumor entweder im Mitteldarm oder unbekannter Lokalisation, wobei davon ausgegangen wurde, dass der Primärtumor sich im Mitteldarm befand, wenn ein Primärtumor in Bauchspeicheldrüse, Brustkorb oder anderen Lokalisationen ausgeschlossen wurde.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorsektion oder bis zum tumorbedingten Tod des Patienten (TTP).

In der Intent-to-Treat-Analyse (ITT; alle randomisierten Patienten) traten in der Sandostatin-LAR-Gruppe 26 und in der Placebogruppe 41 Progressionen oder tumorassoziierte Todesfälle auf (HR = 0,32; 95 %-KI 0,19–0,55; p-Wert = 0,000015).

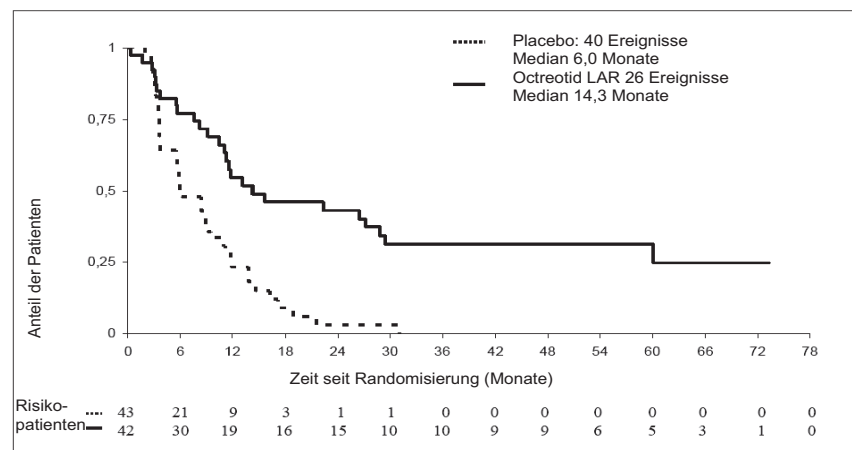
In der konservativen ITT (cITT)-Analyse, für die 3 Patienten bei der Randomisierung ausgeschlossen wurden, lagen in der Sandostatin-LAR-Gruppe 26 und in der Placebogruppe 40 Progressionen oder tumorassoziierte Todesfälle vor (HR = 0,34; 95 %-KI: 0,20–0,59; p-Wert = 0,000072; Abbildung 1 auf Seite 5). Die mediane Dauer bis zur Tumorsektion betrug in der Sandostatin-LAR-Gruppe 14,3 Monate (95 %-KI: 11,0–28,8 Monate) und in der Placebo-Gruppe 6,0 Monate (95 %-KI: 3,7–9,4 Monate).

In der Analyse der gemäß Protokoll behandelten (PP-; *per protocol*) Population, für die am Ende der Studienbehandlung weitere Patienten ausgeschlossen wurden, waren in der Sandostatin-LAR- und der Placebogruppen 19 bzw. 38 Krankheitsprogressionen oder tumorbedingte Todesfälle zu verzeichnen (HR = 0,24; 95 %-KI: 0,13–0,45; p-Wert = 0,000036).

Siehe Abbildung 1 und Tabelle 3 auf Seite 5

Der Therapieeffekt war bei Patienten mit funktionell aktiven (HR = 0,23; 95 %-KI: 0,09–0,57) und inaktiven Tumoren (HR = 0,25; 95 %-KI: 0,10–0,59) vergleichbar.

Nach 6 Therapiemonaten war bei 67 % der Patienten in der Sandostatin-LAR-Gruppe und 37 % der Patienten in der Placebogruppe eine Stabilisierung der Erkrankung zu beobachten.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Schätzung der TTP unter Sandostatin LAR im Vergleich zu Placebo (konservative ITT-Population)Logrank-Test stratifiziert nach funktioneller Aktivität: $p = 0,000072$, $HR = 0,34$ [95 %-KI: 0,20–0,59]**Tabelle 3 TTP-Ergebnisse der verschiedenen Analysepopulationen**

	TTP-Ereignisse		Mediane TTP in Monaten [95 %-KI]		HR [95 %-KI] p-Wert *
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
ITT	26	41	NB	NB	0,32 [95 %-KI: 0,19–0,55] P = 0,000015
cITT	26	40	14,3 [95 %-KI: 11,0–28,8]	6,0 [95 %-KI: 3,7–9,4]	0,34 [95 %-KI: 0,20–0,59] P = 0,000072
PP	19	38	NB	NB	0,24 [95 %-KI: 0,13–0,45] P = 0,0000036

NB = nicht berichtet; HR = Hazard Ratio; TTP = Zeit bis zur Tumorprogression, ITT = intention to treat; cITT = konservative ITT; PP = per protocol

* Logrank-Test, stratifiziert nach funktioneller Aktivität

Aufgrund des signifikanten klinischen Nutzens von Sandostatin LAR, der in dieser geplanten Interimsanalyse zu beobachten war, wurde die Rekrutierung beendet.

Die Sicherheit von Sandostatin LAR in dieser Studie entsprach dem bereits bekannten Sicherheitsprofil dieses Arzneimittels.

Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

Sandostatin LAR als intramuskuläre Injektion alle 4 Wochen bewirkte in Studien die Senkung erhöhter Schilddrüsenhormonwerte, Normalisierung des TSH und Besserung der klinischen Zeichen und Symptome der Hyperthyreose bei Patienten mit TSH-sezernierenden Adenomen. Der Therapieeffekt von Sandostatin LAR erreichte im Vergleich zum Ausgangswert nach 28 Tagen statistische Signifikanz und der Therapienutzen blieb bis zu 6 Monate bestehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmaliger i.m. Injektion von Sandostatin LAR erreicht der Plasma-Octreotid-Spiegel innerhalb einer Stunde nach Verabreichung ein vorübergehendes Maximum, gefolgt von einem allmählichen Rückgang auf einen nicht mehr bestimmbar Octreotid-Spiegel innerhalb von 24 Stunden. Nach diesem anfänglichen Maximum an Tag 1 bleibt der Octreotid-Plasmaspiegel bei der Mehrzahl der Patienten während der folgenden 7 Tage im Bereich subtherapeutischer Werte. Danach steigt die

Octreotid-Konzentration wieder und erreicht etwa an Tag 14 ein Plateau, das in den folgenden 3 bis 4 Wochen ziemlich konstant bleibt. Der Maximalspiegel an Tag 1 ist niedriger als die Spiegel während der Plateauphase. Am Tag 1 werden nicht mehr als 0,5 % des gesamten Wirkstoffs freigesetzt. Etwa nach dem 42. Tag sinkt der Octreotid-Plasmaspiegel langsam, einhergehend mit der terminalen Abbauphase der Polymermatrix des Vehikels.

Bei Patienten mit Akromegalie beträgt das Plateau, auf dem sich der Octreotid-Plasmaspiegel einpendelt, für die 10-mg-, 20-mg- und 30-mg-Dosis 358 ng/l, 926 ng/l bzw. 1.710 ng/l. Die Steady-state Octreotid-Plasmaspiegel, die nach 3 Injektionen in vierwöchigen Abständen erreicht werden, sind um den Faktor 1,6 bis 1,8 höher und erreichen 1.557 ng/l bzw. 2.384 ng/l nach wiederholter Gabe von 20 mg bzw. 30 mg Sandostatin LAR.

Bei Patienten mit karzinoiden Tumoren stieg die mittlere (und mediane) Plasmakonzentration von Octreotid im Steady-state nach wiederholter Gabe von 10 mg, 20 mg bzw. 30 mg Sandostatin LAR alle 4 Wochen auch linear mit der Dosis an und betrug 1.231 (894) ng/l, 2.620 (2.270) ng/l bzw. 3.928 (3.010) ng/l.

Über einen Zeitraum von bis zu 28 monatlichen Injektionen von Sandostatin LAR trat über das durch die Überlappung der Freiset-

zungsprofile zu erwartende Maß hinaus keine Akkumulation von Octreotid auf.

Das pharmakokinetische Profil von Octreotid nach Injektion von Sandostatin LAR spiegelt das Freisetzungsprofil aus der Polymermatrix und deren biologischen Abbau wider. Einmal in den systemischen Kreislauf freigesetzt, wird Octreotid entsprechend seiner bekannten pharmakokinetischen Eigenschaften wie bei der subkutanen Injektion beschrieben verteilt. Das Verteilungsvolumen von Octreotid im Gleichgewichtszustand beträgt 0,27 l/kg und die Gesamclearance 160 ml/min. Die Plasmaproteinbindung beträgt 65%; praktisch kein Wirkstoff wird durch Blutzellen gebunden.

Die anhand einer begrenzten Zahl von Blutproben ermittelten pharmakokinetischen Daten von Kindern und Jugendlichen im Alter von 7–17 Jahren mit hypothalamischer Adipositas, die einmal monatlich 40 mg Sandostatin LAR erhielten, ergaben mittlere Octreotid-Talspiegel von 1.395 ng/l nach der ersten Injektion und 2.973 ng/l im Steady-state. Dabei wird eine hohe Variabilität zwischen den Patienten beobachtet.

Die Talkonzentrationen von Octreotid im Steady-state ließen sich nicht mit dem Alter und dem BMI in Verbindung bringen, es bestand jedoch eine gewisse Korrelation mit dem Körpergewicht (52,3 bis 133 kg). Zwischen männlichen und weiblichen Patienten zeigten sich hinsichtlich der Talkonzentrationen signifikante Unterschiede: Bei weiblichen Patienten waren diese um etwa 17 % höher.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und Reproduktionstoxizität lassen keine besonderen Gefahren 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 pränatalen 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver (Durchstechflasche):
Poly(glykolsäure-co-milchsäure) (45:55)
Mannitol (E421)

Lösungsmittel (Fertigspritze):

Carmellose-Natrium
Mannitol (E421)
Poloxamer 188
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Das Arzneimittel darf nach der Rekonstitution nicht gelagert werden. Es ist unverzüglich anzuwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Im Kühlschrank (+2 °C bis +8 °C) lagern. Nicht einfrieren.

Am Tag der Injektion kann Sandostatin LAR unter 25 °C aufbewahrt werden.
Hinweise zur Aufbewahrung nach Rekonstitution: Siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Einzelpackungen mit einer 6-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Brombutyl) versiegelt mit einer Aluminium-Bördelkappe, die das Pulver für die Injektionssuspension enthält, und einer farblosen 3-ml-Fertigspritze aus Glas mit Vorder- und Kolbenstopfen (Chlorbutyl), die 2 ml Lösungsmittel enthält. Diese sind in einer verschlossenen Blisterschale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel verpackt.

Bündelpackungen mit 3 einzelnen Packungen mit jeweils einer 6-ml-Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Brombutyl) versiegelt mit einer Aluminium-Bördelkappe, die das Pulver für die Injektionssuspension enthält, und einer farblosen 3-ml-Fertigspritze

ze aus Glas mit Vorder- und Kolbenstopfen (Chlorbutyl), die 2 ml Lösungsmittel enthält. Diese sind in einer verschlossenen Blisterschale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

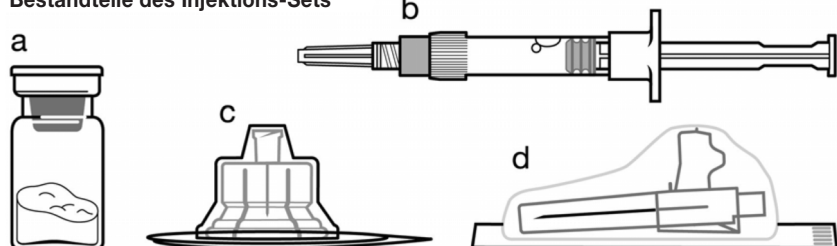
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Anweisung zur Herstellung und zur intramuskulären Injektion von Sandostatin LAR

AUSSCHLIESSLICH ZUR TIEFEN INTRAMUSKULÄREN INJEKTION

Siehe Abbildung „Bestandteile des Injektions-Sets“

Bestandteile des Injektions-Sets



- a Eine Durchstechflasche mit dem Sandostatin LAR Pulver
- b Eine Fertigspritze mit dem Lösungsmittel zur Rekonstitution
- c Ein Adapter für die Rekonstitution des Arzneimittels
- d Eine Sicherheitsinjektionsnadel

Bitte befolgen Sie sorgfältig die folgenden Anweisungen, um sicherzustellen, dass Sandostatin LAR vor der tiefen intramuskulären Injektion korrekt rekonstituiert wird.

Die Rekonstitution von Sandostatin LAR umfasst 3 entscheidende Schritte. **Bei Nichtbeachtung besteht das Risiko, dass das Arzneimittel nicht korrekt verabreicht wird.**

- **Das Injektions-Set muss Raumtemperatur erreichen.** Nehmen Sie das Injektions-Set aus dem Kühlschrank und lassen Sie es vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur stehen.
- **Achten Sie darauf, dass das Pulver nach Hinzufügen des Lösungsmittels vollständig durchfeuchtet wird.** Lassen Sie hierzu die Durchstechflasche 5 Minuten lang stehen.

- Nach der Durchfeuchtung **die Durchstechflasche leicht** mindestens 30 Sekunden lang horizontal **hin und her schwenken, bis eine gleichförmige Suspension entsteht.**

Die Sandostatin LAR Suspension darf erst **unmittelbar** vor der Verabreichung zubereitet werden.

Sandostatin LAR darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Schritt 1

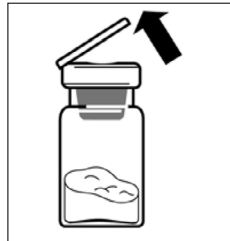


- Das Sandostatin LAR Injektions-Set aus dem Kühlschrank nehmen.

ACHTUNG: Es ist sehr wichtig, dass erst mit der Rekonstitution begonnen wird, wenn das Injektions-Set Raumtemperatur erreicht hat. Lassen Sie hierzu das Injektions-Set vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen.

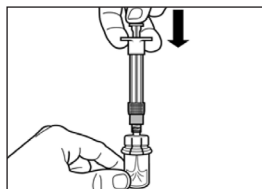
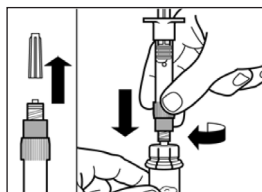
Hinweis: Falls erforderlich kann das Injektions-Set wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Schritt 2



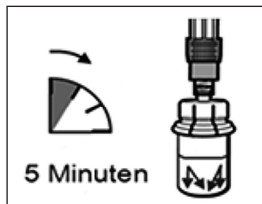
- Die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche abnehmen und den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer reinigen.
- Den Foliendeckel von der Verpackung des Adapters abziehen, aber den Adapter NICHT aus der Verpackung nehmen.
- Die Packung mit dem Adapter halten und den Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen und ganz nach unten drücken, bis er mit einem hörbaren „Klick“ auf der Durchstechflasche einrastet.
- Die Verpackung senkrecht nach oben vom Adapter abziehen.

Schritt 3



- Die Kappe von der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel abziehen und die Spritze auf den Adapter schrauben.
- Den Kolben langsam ganz nach unten drücken, um die gesamte Lösung in die Durchstechflasche zu überführen.

Schritt 4

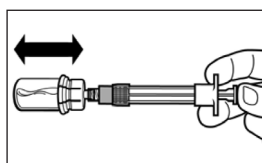


ACHTUNG: Es ist sehr wichtig, dass Sie die Durchstechflasche 5 Minuten lang stehen lassen, um sicherzustellen, dass die Lösung das Pulver vollständig durchfeuchtet.

Anmerkung: Eine selbständige Aufwärtsbewegung des Kolbens ist normal, da sich gegebenenfalls ein leichter Überdruck in der Durchstechflasche befindet.

- Zu diesem Zeitpunkt den Patienten für die Injektion vorbereiten.

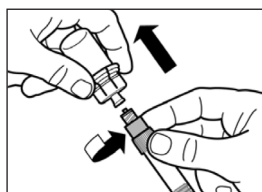
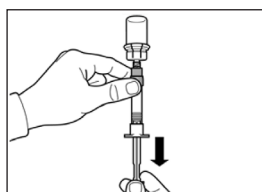
Schritt 5



- Nach der Durchfeuchtung den Kolben wieder ganz nach unten drücken.

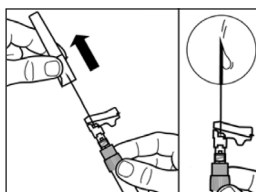
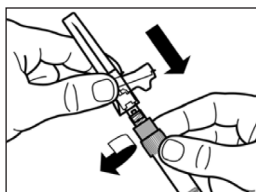
ACHTUNG: Den Kolben nach unten gedrückt halten und die Durchstechflasche mit mäßiger Intensität mindestens 30 Sekunden lang horizontal hin und her schwenken, bis das Pulver vollständig suspendiert ist (gleichförmige milchige Suspension). Falls das Pulver nicht vollständig suspendiert ist, die Durchstechflasche erneut 30 Sekunden lang mit mäßiger Intensität schwenken.

Schritt 6



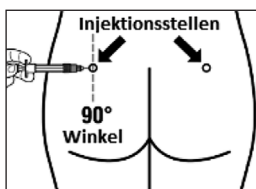
- Spritze und Durchstechflasche auf den Kopf drehen, langsam den Kolben zurückziehen und den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze aufziehen.
- Die Spritze vom Adapter abschrauben.

Schritt 7



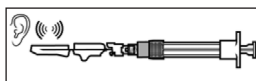
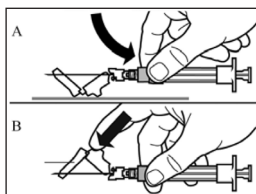
- Die Sicherheitsinjektionskanüle auf die Spritze schrauben.
- Sollte sich die sofortige Verabreichung verzögern, die Spritze erneut sanft schwenken, um sicherzustellen, dass sie eine gleichförmige milchige Suspension enthält.
- Die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen.
- Die Schutzhülle gerade von der Kanüle abziehen.
- Mit dem Finger leicht gegen die Spritze klopfen, um etwaige sichtbare Luftblasen zu entfernen. Vorhandene Luftblasen aus der Spritze drücken.
- **Sofort** mit Schritt 8 fortfahren und die Suspension verabreichen. Bei Verzögerung der Verabreichung kann es zu Sedimentbildung kommen.

Schritt 8



- Sandostatin LAR darf nur durch tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden, **NIEMALS** intravenös.
- Die Kanüle in einem Winkel von 90° zur Haut vollständig in den linken oder rechten *M. gluteus* einführen.
- Den Kolben langsam zurückziehen, um sicherzustellen, dass kein Blutgefäß angestochen wurde (bei Penetration eines Blutgefäßes die Position der Kanüle verändern).
- Unter gleichmäßigem Druck den Kolben langsam nach unten drücken, bis die Spritze leer ist. Die Kanüle aus der Injektionsstelle zurückziehen und den Sicherheitsschutz aktivieren (wie in Schritt 9 dargestellt).

Schritt 9



- Auf eine der beiden folgenden Weisen den Sicherheitsschutz über die Kanüle drücken:
 - entweder den klappbaren Abschnitt des Sicherheitsschutzes auf eine feste Oberfläche drücken (Abbildung A)
 - oder das Scharnier mit dem Zeigefinger nach vorne schieben (Abbildung B).
- Ein hörbares Klicken bestätigt die korrekte Aktivierung des Sicherheitsmechanismus.
- Die Spritze sofort entsorgen (in einem Kanülensammelbehälter).

Sandostatin® LAR®-Monatsdepot
10 mg/- 20 mg/- 30 mg

Novartis Pharma

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf
aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro
Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

8. Zulassungsnummern

Sandostatin LAR-Monatsdepot 10 mg:
43320.00.00
Sandostatin LAR-Monatsdepot 20 mg:
43320.01.00
Sandostatin LAR-Monatsdepot 30 mg:
43320.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 11. Oktober 2010

10. Stand der Information

Februar 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt