

Datum: 26.06.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-130625-27030-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Octreotidacetat - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: IE/H/PSUR/0010/002) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Octreotidacetat – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Da GH-sezernierende Hypophysentumoren manchmal expandieren und dadurch schwerwiegende Komplikationen verursachen können (z.B. Einengung des Gesichtsfeldes), ist eine sorgfältige Überwachung aller Patienten erforderlich. Sobald Anzeichen einer Tumorexpansion auftreten, sind alternative Behandlungsmethoden zu erwägen.

Der therapeutische Nutzen einer Senkung der Plasmaspiegel von Wachstumshormon (GH) und einer Normalisierung der Konzentration von insulinähnlichem Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) bei akromegalischen Frauen könnte möglicherweise zu einer Wiederherstellung der Fertilität führen. Frauen im gebärfähigen



Alter sollten daher bei Bedarf angehalten werden, während der Behandlung mit Octreotid einen entsprechenden Schwangerschaftsschutz anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Patienten mit längerfristiger Behandlung mit Octreotid sollte die Schilddrüsenfunktion überwacht werden.

Während einer Octreotid-Therapie ist die Leberfunktion zu überwachen.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Gelegentlich wurde über Bradykardie berichtet. Dosisanpassungen von Arzneimitteln wie z.B. Betablockern, Kalziumkanalblockern oder von Substanzen, die den Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalt regulieren, können notwendig sein.

Gallenblase und damit zusammenhängende Ereignisse

Da bei Langzeittherapie mit <Produkt> in einigen Fällen über die Bildung von Gallensteinen berichtet wurde, empfiehlt es sich, vor und während der <Produkt>-Therapie in zunächst 3-monatigen Intervallen Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase vorzunehmen. Bei sonographischem Nachweis der Steine wird eine Dosisreduktion bzw. ein ausschleichendes Absetzen der <Produkt>-Behandlung empfohlen.

Gastrointestinale Beschwerden

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen können weitgehend vermieden werden, wenn die Injektionen zeitlich möglichst getrennt von den Mahlzeiten erfolgen, d.h. zwischen den Mahlzeiten oder abends vor dem Zubettgehen.

GEP Tumore

Während der Behandlung von gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren kann es vorkommen, dass die mit <Produkt> erzielte Besserung plötzlich verloren geht und sich wiederum schwere Symptome einstellen. Die Dosis kann daraufhin bis zur Maximaldosis von 1,5 mg täglich gesteigert werden. Beim erneuten Auftreten der Symptome ist die Therapie abzubrechen.

Glukose-Stoffwechsel

Wegen seiner hemmenden Wirkung auf das Wachstumshormon, die Glucagon- und Insulin-Freisetzung, kann <Produkt> die Glukoseregulation beeinflussen. Es kann sein, dass die postprandiale Glukose-Toleranz vermindert ist, und in einigen Fällen kann es zu einer anhaltenden Hyperglykämie kommen, die durch chronische Verabreichung verursacht sein kann.

Bei Insulinom-Patienten kann <Produkt> zu einer Verstärkung und Verlängerung hypoglykämischer Zustände führen; dies als Folge davon, dass seine Hemmeffekte auf die Wachstumshormon- und Glukagon-Sekretion stärker ausgeprägt und von längerer Dauer sind als seine Insulinsekretionshemmende Wirkung.

Diese Patienten bedürfen zu Beginn der <Produkt>-Behandlung und bei jeder Dosisänderung einer besonders sorgfältigen Überwachung. Starke Schwankungen des Blutzuckers können manchmal durch niedrigere und häufigere Dosen ausgeglichen werden.

Bei Patienten mit Typ I Diabetes mellitus kann <Produkt> die Glukoseregulation beeinflussen und der Insulinbedarf kann herabgesetzt werden. Bei Nicht-Diabetes und Typ II Diabetes mit teilweise intakten



Insulinreserven, kann die <Produkt>-Anwendung zu einer Erhöhung der post-prandialen Glykämie führen. Es wird deshalb empfohlen, die Glukosetoleranz und die antidiabetische Behandlung sorgfältig zu monitorieren.

Ösophagus-Varizen

Da es nachfolgend zu Blutungsepisoden aus Ösophagus-Varizen kommen kann, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines insulinpflichtigen Diabetes mellitus oder für Änderungen beim Insulinbedarf, bei Patienten mit einer vorbestehenden Diabetes; daher ist eine angemessene Blutzuckerkontrolle erforderlich.

Bei zirrhotischen Patienten muss während der Blutungsepisoden der Blutglukosespiegel sorgfältig kontrolliert werden. Diese Patienten weisen ein erhöhtes Risiko auf für die Entwicklung eines Insulin-abhängigen Diabetes oder für eine Änderung des Insulinbedarfs bei vorbestehendem Diabetes mellitus.

Ernährung

Octreotid kann bei manchen Patienten die Absorption von diätischen Fetten beeinträchtigen.

Bei manchen Patienten wurden unter Octreotid-Therapie erniedrigte Vitamin B12-Spiegel und abnormale Ergebnisse des Schillingstest beobachtet. Die Überwachung der Vitamin B12-Spiegel während einer <Produkt>-Behandlung wird bei Patienten mit Vitamin B12 – Mangel in der Anamnese empfohlen.

<Dieses Arzneimittel enthält weniger als <x> mmol (<y> mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“. >*

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde festgestellt, dass <Produkt> die intestinale Resorption von Ciclosporin herabsetzt und jene von Cimetidin verzögert.

Eine Interferenz mit Schilddrüsenfunktionstests kann vorkommen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann die Behandlung mit <Produkt> den Insulinbedarf verändern.

Eine Wechselwirkung mit oralen Antidiabetika kann vorkommen.

Wird <Produkt> zu einer bestehenden Behandlung mit Diazoxid, β -Rezeptorenblockern oder den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt beeinflussenden Medikamenten kombiniert, kann eine Dosisanpassung der bestehenden Therapie erforderlich sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von <Produkt> und Bromocriptin wird die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöht.

Es gibt einige wenige Hinweise darauf, dass Somatostatin-Analoga wegen der Herabsetzung des Wachstumshormon-Spiegels die metabolische Clearance von Substanzen verringern können, die über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden. Da ein solcher Effekt für Octreotid nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben (z.B. Chinidin, Terfenadin), nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Octreotid angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine entsprechenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung bei schwangeren Frauen. Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung liegen Daten über eine Anwendung von Octreotid bei einer beschränkten Anzahl von schwangeren Frauen mit Akromegalie vor, allerdings ist der Ausgang der Schwangerschaft für die Hälfte dieser Fälle nicht bekannt. Die meisten Frauen erhielten Octreotid im ersten Trimenon der Schwangerschaft in Dosierungen in einem Bereich von 100-300 mcg/Tag <Produkt> s.c. oder 20-30 mg/Monat <Produkt> LAR. Bei etwa zwei Drittel der Fälle mit bekanntem Ausgang der Schwangerschaft entschieden sich die Frauen für eine Weiterführung der Behandlung mit Octreotid während der Schwangerschaft. In den meisten Fällen mit bekanntem Ausgang wurden normale Neugeborene berichtet, es gab aber auch einige spontane Aborte im ersten Trimenon und einige induzierte Schwangerschaftsabbrüche.

Für die Fälle mit bekanntem Schwangerschaftsausgang wurden keine angeborenen Anomalien oder Missbildungen beschrieben.

Tierstudien zeigten bei den Nachkommen eine vorübergehende Verlangsamung des Wachstums, möglicherweise als Folge des spezifischen endokrinen Profils der untersuchten Spezies, es gab aber keine Hinweise auf fötotoxische, teratogene oder andere Auswirkungen auf die Reproduktion.

<Produkt> sollte daher bei schwangeren Frauen nur bei zwingender Indikation verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid in die Muttermilch übertritt. Tierstudien haben einen Übergang von Octreotid in die Muttermilch gezeigt. Frauen sollten während der Behandlung mit <Produkt> nicht stillen.

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

Es liegen keine Studien zu den Auswirkungen von <Produkt> auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen im Rahmen einer <Produkt>-Behandlung sind gastrointestinale Beschwerden, Erkrankungen des Nervensystems, Leber- und Gallenerkrankungen und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen in klinischen Prüfungen mit Octreotid waren Diarrhöe, Abdominalschmerzen, Nausea, Flatulenz, Kopfschmerzen, Gallensteine, Hyperglykämie, lokale Schmerzen und Obstipation. Weitere häufig beschriebene unerwünschte Wirkungen waren Schwindel, Gallengriß, Funktionsstörung der Schilddrüse (z.B. vermindertes TSH, verminderte Gesamtkonzentration



von T₄ und verminderte Konzentration von freiem T₄), dünner Stuhl, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen dem Bild eines akuten Darmverschlusses gleichen: zunehmende Leibauftreibung, starker epigastrischer Schmerz, druckempfindliches, gespanntes und geblähtes Abdomen.

Schmerzen oder Gefühle von Stechen, Kribbeln oder Brennen an der Injektionsstelle, mit Rötten oder Anschwellen, dauern selten länger als 15 Minuten. Lokale Beschwerden können verringert werden, indem die <Produkt>-Lösung vor der Injektion auf Zimmertemperatur gebracht wird oder wenn eine konzentriertere Lösung mit weniger Volumen verabreicht wird.

Die Fettausscheidung im Stuhl kann zwar erhöht sein, doch bestehen bisher selbst bei Langzeitbehandlung keine Anzeichen eines durch Malabsorption verursachten Ernährungsdefizites.

Sehr selten wurde über das Auftreten von akuter Pankreatitis unter subkutanem <Produkt> berichtet. Diese Erscheinung tritt innerhalb der ersten Stunden oder Tage einer subkutanen <Produkt>-Behandlung auf und verschwindet beim Absetzen des Medikaments. Außerdem kann eine Pankreatitis im Rahmen einer Langzeit s.c. <Produkt>-Behandlung bei jenen Patienten auftreten, die eine Cholelithiasis entwickeln.

Sowohl bei akromegalen als auch Karzinoid-Patienten wurden EKG-Veränderungen wie QT – Verlängerung, Veränderung der elektrischen Herzachse, frühzeitige Repolarisation, Niedervoltage, RS – Umschlag, frühe R- Progression und unspezifische ST – Veränderungen berichtet. Der Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Octreotidtherapie kann jedoch nicht hergestellt werden, da viele dieser Patienten zugrunde liegende kardiale Erkrankungen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Die in Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden aus den klinischen Prüfungen mit Octreotid und Nebenwirkungen aus Spontanberichten akkumuliert.

Überwachung nach der Markteinführung

Die in Tabelle 1 angeführten, spontan berichteten unerwünschten Ereignisse wurden freiwillig gemeldet und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder einen kausalen Zusammenhang mit der Behandlung mit dem Arzneimittel zu bestimmen.

Die Nebenwirkungen werden nach Organsystemen und Häufigkeit angeführt.

Häufigkeitsangaben: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad gereiht.





Tabelle 1 Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Nebenwirkungen aus Spontanberichten

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaxie¹, Allergie¹/Überempfindlichkeitsreaktionen¹

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Häufig: Schwindel

Endokrine Erkrankungen

Häufig: Hypothyreose, Funktionsstörung der Schilddrüse, z.B. vermindertes TSH, verminderte Gesamtkonzentration von T₄ und verminderte Konzentration von freiem T₄, Hypothyreose, Funktionsstörung der Schilddrüse (z.B. vermindertes TSH, vermindertes Gesamtkonzentration von T₄ und verminderte Konzentration von freiem T₄)

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Gelegentlich: Tachykardie

Nicht bekannt: Arrhythmien¹

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Dyspnoe

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Nausea, Obstipation, Flatulenz

Häufig: Dyspepsie, Erbrechen, Magenblähung, Steatorrhoe, dünner Stuhl, Stuhlverfärbung

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Gallensteine

Häufig: Cholecystitis, Gallengriß, Hyperbilirubinämie

Nicht bekannt: Akute Pankreatitis¹, akute Hepatitis ohne Cholestase¹, cholestatische Hepatitis¹, Cholestase¹, Gelbsucht¹, cholestatischer Ikterus¹

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämie

Häufig: Hypoglykämie, beeinträchtigte Glukosetoleranz, Anorexie

Gelegentlich: Dehydratation

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Exanthem, Alopezie

Nicht bekannt: Urtikaria¹

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle



Untersuchungen:

Häufig: Erhöhte Transaminasewerte

Nicht bekannt: Erhöhungen der alkalischen Phosphatase¹, erhöhte Werte für Gamma-GT¹.

¹ Nebenwirkungen aus Spontanberichten

4.9 Überdosierung

Es wurde eine beschränkte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von <Produkt> bei Erwachsenen und Kindern beschrieben. Bei Erwachsenen lagen die Dosen in einem Bereich von 2400 bis 6000 mcg/Tag bei Verabreichung in Form einer kontinuierlichen Infusion (100-250 mcg/Stunde) oder s.c. (1500 mcg t.i.d.). Die beschriebenen unerwünschten Reaktionen waren Arrhythmie, Hypotonie, Herzstillstand, cerebrale Hypoxie, Pankreatitis, Steatohepatitis, Diarrhoe, Schwächegefühl, Gewichtabnahme, Hepatomegalie und Laktatazidose.

Bei Kindern lagen die Dosierungen in einem Bereich von 50 - 3000 mcg/Tag bei Verabreichung als kontinuierliche Infusion (2,1 - 500 mcg/Stunde) oder s.c (50-100 mcg) Die einzige beschriebene unerwünschte Reaktion war eine leichte Hyperglykämie.

Bei Krebspatienten, die <Produkt> in Dosen von 3000 bis 30.000 mcg/Tag in geteilten Dosen s.c. verabreicht erhielten, wurden keine unerwarteten unerwünschten Ereignisse beschrieben.

Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung mit <Produkt> ist symptomatisch.

[...]

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

[...]

In einer Toxizitätsstudie über 52 Wochen bei vorwiegend männlichen Ratten wurden nur bei der höchsten Dosis (über dem 40-fachen der maximalen Humandosis) an der s.c. Injektionsstelle Sarkome festgestellt. In einer Toxizitätsstudie über 52 Wochen bei Hunden traten keine Läsionen an der subkutanen Injektionsstelle auf. Für Patienten, die bis zu 15 Jahre mit Sandostatin behandelt wurden, liegen keine Berichte zur Tumorbildung an den Injektionsstellen vor. Die zum gegenwärtigen Zeitpunkt verfügbaren Informationen lassen darauf schließen, dass die Befunde bei Ratten speziesspezifisch sind und für die Anwendung des Arzneimittels am Menschen ohne Bedeutung sind.

[...]

* nur anführen wenn zutreffend.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.