



**Datum:** 05.09.2014  
**Kontakt:** Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36258  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-140904-00043-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

**PHV-issue: „Sandostatin LAR und zugehörige Bezeichnungen“ mit dem Wirkstoff „Octreotid“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2014)6186 vom 26.08.2014 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel „Sandostatin LAR und zugehörige Bezeichnungen“ mit dem Wirkstoff „Octreotid“ hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Humanarzneimittel "Sandostatin LAR und zugehörige Bezeichnungen" mit dem Wirkstoff „Octreotid“ aufzunehmen.

**!! Die vollständige Kommissionsentscheidung ist unter folgendem Link zu finden:**  
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25312.htm#EndOfPage>



## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

[ist national auszufüllen]

## 3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

## 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 Primärlokalisierung, 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 Anwendung

#### Dosierung

##### Akromegalie

Es wird empfohlen, die Behandlung mit 20 mg Sandostatin LAR in vierwöchigen Intervallen 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 Tumoren

*Behandlung 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  $\geq 65$  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 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 Tumorexansion 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

Octreotid hemmt die Sekretion von Cholecystokin, was die Motilität der Gallenblase herabsetzt und das Risiko für Grieß- und Steinbildung erhöht. Die Entwicklung von Gallensteinen wurde bei 15–30 % der Patienten unter Langzeittherapie mit subkutanem Sandostatin beobachtet. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (im Alter von 40 bis 60 Jahren) beträgt etwa 5–20 %. 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. Dennoch werden vor und etwa alle 6 Monate während einer Behandlung mit

Sandostatin LAR Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfohlen. Wenn Gallensteine auftreten, bleiben sie in der Regel asymptomatisch. Symptomatische Gallensteine sollten entweder medikamentös durch Auflösungstherapie mit Gallensäuren oder chirurgisch zu behandelt werden.

### 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 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.

## **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 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**

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-T<sub>4</sub> und freies T<sub>4</sub>), ungeformter Stuhl, verringerte Glukose-Toleranz, 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 ( $< 1/10.000$ ), einschließlich gemeldeter Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien**

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

### 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**

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

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *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.

#### *Lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

Reaktionen an der Einstichstelle wie Schmerzen, Brennen, Rötung, Hämatom, Blutung, Pruritus oder Schwellung 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.

#### *Herzerkrankungen*

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 aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.9 Überdosierung**

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Sandostatin LAR berichtet. Die Dosierungen betragen 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:

### Karzinoide:

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 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 Protonenpumpenhemmer oder H<sub>2</sub>-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H<sub>2</sub>-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 inoperablem gut- oder bösartigem Tumor kann auch ohne gleichzeitige nachhaltige Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels die Blutzuckereinstellung verbessert werden.

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

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 Tumorprogression oder bis zum Tod.

Die Haupteinschlusskriterien waren therapienaive, 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.

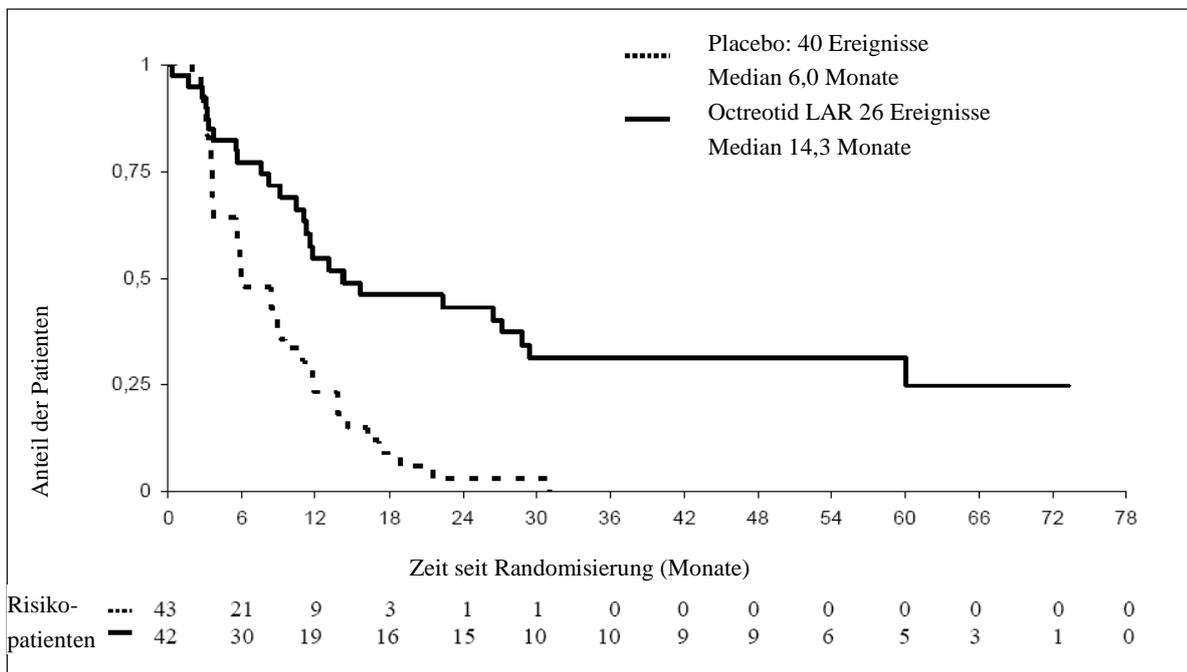
Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorprogression oder bis zum tumorbedingten Tod des Patienten (TTP).

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). Die mediane Dauer bis zur Tumorprogression 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 = 0,0000036).

**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 LA R	Placebo	Sandostatin L AR	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

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 66 % der Patienten in der Sandostatin-LAR-Gruppe und 37 % der Patienten in der Placebogruppe eine Stabilisierung der Erkrankung zu beobachten.

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 Freisetzungsprofile 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 Gesamtclearance 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 Talkkonzentrationen 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 Talkkonzentrationen 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 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.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

[ist national auszufüllen]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

[ist national auszufüllen]

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

[ist national auszufüllen]

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

[ist national auszufüllen]

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

[ist national auszufüllen]

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

[ist national auszufüllen]

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

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

[ist national auszufüllen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

## **ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN <AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG> <UND> <AUF DEM BEHÄLTNIS>**  
**{ART/TYP}**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Octreotid

**2. WIRKSTOFF(E)**

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

[ist national auszufüllen]

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

[ist national auszufüllen]

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

[ist national auszufüllen]

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

[ist national auszufüllen]

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

[ist national auszufüllen]

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

{ART/TYP}

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

{Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels Stärke Darreichungsform}

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

Octreotid  
Intramuskuläre Injektion

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

[ist national auszufüllen]

**6. WEITERE ANGABEN**

**PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension**

**SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension**

**SANDOSTATIN LAR und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Octreotid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Sandostatin LAR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sandostatin LAR beachten?
3. Wie ist Sandostatin LAR anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sandostatin LAR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist Sandostatin LAR und wofür wird es angewendet?**

Sandostatin LAR ist eine synthetisch hergestellte Form von Somatostatin. Somatostatin ist eine im menschlichen Körper vorkommende Substanz, die die Freisetzung bestimmter Hormone wie das Wachstumshormon hemmt. Sandostatin LAR hat gegenüber Somatostatin die Vorteile, dass es stärker und länger wirkt.

#### **Sandostatin LAR wird angewendet**

- zur Behandlung der Akromegalie, einer Erkrankung, bei der der Körper zu viel Wachstumshormon produziert. Normalerweise reguliert das Wachstumshormon das Wachstum von Geweben, Organen und Knochen. Die gesteigerte Produktion des Wachstumshormons führt das zu einer Vergrößerung der Knochen und bestimmter Gewebe, insbesondere der Hände und Füße. Sandostatin LAR bewirkt eine deutliche Besserung der Beschwerden bei Akromegalie, wie Kopfschmerzen, übermäßiges Schwitzen, Taubheitsgefühl in Händen und Füßen, Müdigkeit und Gelenkschmerzen. Die Ursache der Überproduktion von Wachstumshormonen ist meist eine Vergrößerung der Hirnanhangdrüse, ein sogenanntes Hypophysenadenom. Die Behandlung mit Sandostatin LAR kann dazu führen, dass dieses Adenom kleiner wird.

Sandostatin LAR wird in folgenden Situationen zur Behandlung der Akromegalie angewendet:

- wenn andere Formen der Akromegaliebehandlung (Operation, Bestrahlung) nicht geeignet sind oder nicht gewirkt haben
- nach einer Bestrahlung für die Übergangszeit, bis die Bestrahlung ihre volle Wirkung zeigt

- zur Linderung von Beschwerden, die auf die Überproduktion bestimmter Hormone und ähnlicher Stoffe im Magen, Darm oder der Bauchspeicheldrüse zurückzuführen sind.

Einige seltene Erkrankungen des Magens, Darms oder der Bauchspeicheldrüse können die Überproduktion bestimmter Hormone und ähnlicher körpereigener Stoffe hervorrufen. Dadurch wird das natürliche hormonelle Gleichgewicht im Körper gestört und es treten verschiedene Beschwerden auf, beispielsweise Hitzewallungen mit Hautrötung, Durchfall, niedriger Blutdruck, Hautausschlag und Gewichtsverlust. Die Behandlung mit Sandostatin LAR hilft, diese Beschwerden zu lindern.

- zur Behandlung von neuroendokrinen Tumoren im Darm (z. B. im Blinddarm, Dünndarm oder Dickdarm).

Neuroendokrine Tumoren sind seltene Tumore, die sich an verschiedenen Stellen im Körper entwickeln können. Sandostatin LAR wird auch angewendet, um das Wachstum solcher Tumore aufzuhalten, wenn sie sich im Darm befinden (z. B. im Blinddarm, Dünndarm oder Dickdarm).

- zur Behandlung von Hypophysentumoren, die zu viel schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) produzieren.

Zu viel schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) führt zu Hyperthyreose. Sandostatin LAR wird zur Behandlung von Patienten mit Hypophysentumoren, die zu viel schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) produzieren, eingesetzt:

- wenn eine andere Art der Behandlung (Operation oder Radiotherapie) nicht angemessen ist oder nicht erfolgreich war;
- nach der Radiotherapie, um den Zeitraum zu überbrücken bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt.

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Sandostatin LAR beachten?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes. Möglicherweise weichen diese auch wenn sie von den Informationen in dieser Packungsbeilage ab.

Lesen Sie die folgenden Erläuterungen durch, bevor Sie Sandostatin LAR anwenden.

### **Sandostatin LAR darf nicht angewendet werden:**

- wenn Sie allergisch gegen Octreotid oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels sind.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Sandostatin LAR anwenden:

- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie jetzt Gallensteine haben oder früher einmal hatten, da sich bei Langzeitanwendung von Sandostatin LAR Gallensteine bilden können. Es kann daher sein, dass Ihr Arzt in regelmäßigen Abständen Ihre Gallenblase untersuchen wird.
- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie Diabetes (Zuckerkrankheit) haben, da Sandostatin LAR den Blutzuckerspiegel beeinflussen kann. Wenn Sie Diabetes haben, sollte Ihr Blutzuckerspiegel regelmäßig kontrolliert werden.
- wenn Sie früher schon einmal Vitamin-B12-Mangel hatten. Es kann daher sein, dass Ihr Arzt Ihren Vitamin-B12-Spiegel in regelmäßigen Abständen kontrollieren wird.

### **Tests und Untersuchungen**

Wenn Sie eine Langzeitbehandlung mit Sandostatin LAR erhalten, kann es sein, dass Ihr Arzt Ihre Schilddrüsenfunktion in regelmäßigen Abständen kontrollieren wird.

Ihr Arzt wird Ihre Leberfunktion untersuchen.

### **Kinder**

Die Erfahrung mit der Anwendung von Sandostatin LAR bei Kindern ist begrenzt.

### **Anwendung von Sandostatin LAR zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Grundsätzlich können Sie während der Behandlung mit Sandostatin LAR andere Arzneimittel weiter anwenden. Allerdings kann Berichten zufolge die Wirkung bestimmter Arzneimittel wie Cimetidin, Ciclosporin, Bromocriptin, Chinidin und Terfenadin durch Sandostatin LAR beeinflusst werden.

Wenn Sie Arzneimittel zur Einstellung Ihres Blutdrucks (z. B. einen Beta-Blocker oder einen Calciumkanalblocker) oder zur Regulierung Ihres Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts nehmen, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis anpassen.

Wenn Sie Diabetes haben, wird Ihr Arzt möglicherweise Ihre Insulindosis anpassen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sandostatin LAR darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es unbedingt notwendig ist.

Frauen im gebärfähigen Alter sollen für die Dauer der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Sie dürfen während der Behandlung mit Sandostatin LAR nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Sandostatin LAR in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sandostatin LAR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Sandostatin LAR auftreten können, wie Kopfschmerzen und Müdigkeit, können jedoch Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, sicher am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen.

## **3. Wie ist Sandostatin LAR anzuwenden?**

Sandostatin LAR muss immer als Injektion in den Gesäßmuskel gegeben werden. Bei wiederholter Anwendung soll zwischen linkem und rechtem Gesäßmuskel abgewechselt werden.

### **Wenn Sie eine größere Menge Sandostatin LAR angewendet haben, als Sie sollten**

Es wurden keine lebensbedrohlichen Reaktionen nach einer Überdosierung von Sandostatin LAR berichtet.

Anzeichen der Überdosierung sind Hitzewallungen, häufiges Wasserlassen, Müdigkeit, Depression, Angst und mangelnde Konzentrationsfähigkeit.

Wenn Sie glauben, dass eine Überdosierung passiert ist und Sie diese Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

### **Wenn Sie die Anwendung von Sandostatin LAR vergessen haben**

Wenn einmal eine Injektion vergessen wurde, sollte diese nachgeholt werden, sobald das Versäumnis bemerkt wird. Anschließend wird der übliche Behandlungszyklus fortgesetzt. Es ist nicht schädlich, wenn eine Dosis ein paar Tage zu spät gegeben wird, aber es könnte sein, dass vorübergehend einige Ihrer Beschwerden wieder auftreten, bis Sie wieder planmäßig behandelt werden.

### **Wenn Sie die Anwendung von Sandostatin LAR abbrechen**

Wenn Sie die Behandlung mit Sandostatin LAR plötzlich beenden, können die Symptome wieder auftreten. Beenden Sie daher die Anwendung von Sandostatin LAR nur, wenn Ihr Arzt es anordnet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Gallensteine, die zu plötzlichen Rückenschmerzen führen.
- Zu hoher Blutzuckerspiegel.

**Häufig** (kann weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose). Diese verursacht Veränderungen der Herzschlagfrequenz, des Appetits oder des Gewichts, Müdigkeit, Kältegefühl oder Kropfbildung.
- Veränderte Werte in Schilddrüsenfunktionstests.
- Entzündung der Gallenblase (Cholezystitis); mögliche Symptome sind Schmerzen im oberen rechten Bauchraum, Fieber, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht).
- Zu niedriger Blutzuckerspiegel.
- Beeinträchtigte Glukosetoleranz.
- Langsamer Herzschlag.

**Gelegentlich** (kann weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten betreffen):

- Durstgefühl, verringerte Urinmenge, dunkler Urin, trockene gerötete Haut.
- Beschleunigter Herzschlag.

**Andere schwerwiegende Nebenwirkungen:**

- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen) einschließlich Hautausschlag.
- Eine bestimmte Form der allergischen Reaktion (Anaphylaxie), die Atemnot oder Schwindel verursacht.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis); mögliche Symptome sind plötzliche Schmerzen im oberen Bauchraum, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall.
- Leberentzündung (Hepatitis); mögliche Symptome sind Gelbfärbung der Haut und Augen (Gelbsucht), Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, allgemeines Unwohlsein, Juckreiz, heller Urin.
- Unregelmäßiger Herzschlag.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken.

**Sonstige Nebenwirkungen:**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen bemerken. Sie treten meist in milder Form auf und klingen im weiteren Verlauf der Behandlung ab.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Durchfall.
- Bauchschmerzen.
- Übelkeit.

- Verstopfung.
- Blähungen (Flatulenz).
- Kopfschmerzen.
- Lokale Schmerzen an der Injektionsstelle.

**Häufig** (kann weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Magenbeschwerden nach dem Essen (Dyspepsie).
- Erbrechen.
- Völlegefühl im Bauch.
- Vermehrte Fettausscheidung im Stuhl.
- Ungeformter Stuhl.
- Entfärbter Stuhl.
- Schwindel.
- Appetitlosigkeit.
- Veränderungen bei Leberfunktionstests.
- Haarausfall.
- Kurzatmigkeit.
- Schwäche.

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Sandostatin LAR aufzubewahren?**

[ist national auszufüllen]

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

<Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf <dem Etikett> <dem Umkarton> <dem Behältnis> <...> <nach {Abkürzung verwendet für das Verfalldatum}> angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.> <Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.>

<Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: {Beschreibung der sichtbaren Anzeichen von Nichtverwendbarkeit}.>

<Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser <oder Haushaltsabfall>. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.>

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Sandostatin LAR enthält**

- Der (Die) Wirkstoff(e) ist (sind):
- Der (Die) sonstige(n) Bestandteil(e) ist (sind):  
[ist national auszufüllen]

### **Wie Sandostatin LAR aussieht und Inhalt der Packung**

[ist national auszufüllen]

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

### **Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

[ist national auszufüllen]

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### **Wieviel Sandostatin LAR wird angewendet?**

#### *Akromegalie*

Es wird empfohlen, die Behandlung mit 20 mg Sandostatin LAR in vierwöchigen Intervallen 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 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 Tumoren*

- *Behandlung von Patienten mit Symptomen, die mit funktionell aktiven gastroenteropankreatischen endokrinen Tumoren assoziiert sind*

Es wird empfohlen, die Behandlung mit der Gabe 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 Primärlokalisierung, wenn Primärlokalisierungen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden*

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

#### *Behandlung TSH-sezernierender 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 Schilddrüsenhormonen angepasst.

Anleitung zur Anwendung von Sandostatin LAR

[ist national auszufüllen]