

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-140904-00042-A-PHV
Ihr Zeichen:

**PHV-issue: „Sandostatin 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 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 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/ho25311.htm#EndOfPage>

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 0,05 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 0,1 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 0,5 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml) Mehrdosen-Durchstechflasche, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

[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

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.

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

Sandostatin ist keine antitumorale Therapie und wirkt bei diesen Patienten nicht kurativ.

Zur Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen.

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.

Zur Behandlung TSH-sezernierender Hypophysenadenome:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie

Die Anfangsdosis beträgt 0,05–0,1 mg Octreotid subkutan alle 8 bis 12 Stunden. Dosisanpassungen sollten anhand der monatlichen Bestimmung der GH- und IGF-1-Spiegel (Zielwerte: GH <2,5 ng/ml; IGF-1 im Normbereich) und der klinischen Symptome sowie der Verträglichkeit vorgenommen werden. Bei den meisten Patienten wird die optimale Tagesdosis 0,3 mg betragen. Eine Gesamtdosis von maximal 1,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten, die eine stabile Dosis Sandostatin erhalten, sollte die GH-Spiegel-Bestimmung alle 6 Monate durchgeführt werden.

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

Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren

Die Initialdosis beträgt 0,05 mg ein- bis zweimal täglich als subkutane Injektion. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen, vom Effekt auf die Hormonproduktion des Tumors (bzw., bei Karzinoid, auf die Urinausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure) sowie von der Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise auf 0,1–0,2 mg dreimal täglich gesteigert werden. Unter besonderen Umständen können höhere Dosen erforderlich sein. Die Erhaltungsdosis muss individuell eingestellt werden.

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

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Die Dosis beträgt 0,1 mg dreimal täglich als subkutane Injektion an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, beginnend am Tag der Operation mindestens eine Stunde vor der Laparotomie.

Blutungen von gastroösophagealen Varizen

25 Mikrogramm/Stunde für 5 Tage als intravenöse (i. v.) Dauerinfusion. Sandostatin kann in Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung verwendet werden.

Bei Patienten mit Zirrhose und gastro-ösophagealen Varizenblutungen wurde Sandostatin als intravenöse Dauerinfusion in einer Dosierung von bis zu 50 Mikrogramm/Stunde für 5 Tage gut vertragen.

TSH-sezernierendes Hypophysenadenom

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Anwendung bei Kindern

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

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

Während der Therapie mit Octreotid sollte die Leberfunktion überwacht werden.

Kardiovaskuläre Ereignisse

Häufig sind Fälle von Bradykardie berichtet worden. Eine Anpassung der Dosis von Arzneimitteln wie 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 unter Sandostatin-Therapie wird auf 15–30 % geschätzt. Die Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt 5–20 %. Daher werden vor und etwa alle 6–12 Monate während einer Behandlung mit Sandostatin Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfohlen. Gallensteine bei mit Sandostatin behandelten Patienten bleiben in der Regel asymptomatisch. Symptomatische Gallensteine sollten entweder medikamentös durch Auflösungstherapie mit Gallensäuren oder chirurgisch behandelt werden.

Endokrine GEP-Tumoren

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

Glukosestoffwechsel

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

Bei Patienten mit Insulinom kann Octreotid aufgrund seiner größeren relativen Sekretionshemmung von GH und Glukagon als von Insulin und wegen der kürzeren Dauer der Hemmwirkung auf Insulin die Intensität

und Dauer einer Hypoglykämie verstärken. Diese Patienten müssen zu Beginn der Behandlung mit Sandostatin und bei jeder Dosisänderung sorgfältig überwacht werden. Starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels können möglicherweise durch häufigere Verabreichung kleinerer Dosen verringert werden.

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

Ösophagusvarizen

Da nach Blutungen aus Ösophagusvarizen das Risiko für die Entwicklung eines insulinabhängigen Diabetes bzw. für die Veränderung des Insulinbedarf bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes erhöht ist, ist eine angemessene Überwachung der Blutzuckerwerte unerlässlich.

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle

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

Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Resorption von Nahrungsfetten verändern.

Bei einigen mit Octreotid behandelten Patienten sind herabgesetzte Vitamin-B12-Spiegel und anomale Werte im Schilling-Test gemessen worden. Bei Patienten mit Vitamin-B12-Mangel in der Vorgeschichte wird empfohlen, während der Therapie mit Sandostatin 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 verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurde nachgewiesen, dass Sandostatin 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 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 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 Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Sandostatin 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 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

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, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und ungebundenes T4).
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Cholelithiasis.
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:	Asthenie.
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.
Herzerkrankungen	
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

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.
Herzerkrankungen Arrhythmie.
Untersuchungen 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.

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

Lokale Reaktionen an der Einstichstelle

Lokale Reaktionen wie Schmerz, ein kribbelndes Gefühl, Stechen oder Brennen mit Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle dauern in der Regel nicht länger als 15 Minuten und sind weniger ausgeprägt, wenn die Sandostatin-Lösung vor der Injektion auf Raumtemperatur gebracht wird oder durch die Injektion eines geringeren Volumens einer konzentrierteren Lösung.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Obwohl die gemessene fäkale Fettsäureausscheidung 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 aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Sandostatin bei Erwachsenen und Kindern berichtet. Bei Erwachsenen betragen die Dosierungen 2.400–6.000 Mikrogramm/Tag als Dauerinfusion (100–250 Mikrogramm/Stunde) oder nach subkutaner Verabreichung (1.500 Mikrogramm 3-mal täglich). Die berichteten unerwünschten Wirkungen waren Arrhythmie, Blutdruckabfall, Herzstillstand, Hypoxie des Gehirns, Pankreatitis, Fettleber, Diarrhö, Schwächeanfall, Lethargie, Gewichtsverlust, Leberschwellung und Laktazidose.

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

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

Die Behandlung bei Überdosierung erfolgt symptombezogen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Somatostatin und Analoga, ATC-Code: H01CB02

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

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

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

Bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems beeinflusst Sandostatin aufgrund seiner unterschiedlichen endokrinen Wirkungen mehrere verschiedene klinische Parameter. Bei Patienten, die trotz anderweitiger Therapie (Operation, Embolisierung der

Leberarterie, verschiedene Chemotherapien z. B. mit Streptozocin und 5-Fluorouracil) weiterhin an tumorassoziierten Symptomen leiden, können eine klinische Besserung und ein Rückgang der Symptomatik eintreten.

Bei den verschiedenen Tumorarten zeigt Sandostatin die folgenden Wirkungen:

Karzinomide:

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

Prophylaxe von Komplikationen nach Pankreasoperationen

Bei Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterziehen, verringert die peri- und postoperative Verabreichung von Sandostatin die Häufigkeit typischer postoperativer Komplikationen (z. B.

Pankreasfisteln, Abszess mit nachfolgender Sepsis oder postoperative akute Pankreatitis).

Blutungen von gastro-ösophagealen Varizen

Bei Patienten mit gastro-ösophagealen Varizenblutungen infolge einer zugrundeliegenden Zirrhose führt die Behandlung mit Sandostatin in Kombination mit spezifischen Therapien (z. B. Sklerotherapie) zu einer besseren Kontrolle von Blutungen und frühem Wiederauftreten erneuter Blutungen, und ist mit niedrigerem Transfusionsbedarf und verbesserter 5-Tage-Überlebensrate assoziiert. Der Wirkmechanismus von Sandostatin ist hierbei zwar nicht vollständig geklärt, es wird jedoch postuliert, dass Sandostatin den splanchnischen Blutfluss reduziert, indem es vasoaktive Hormone (wie z. B. VIP, Glukagon) inhibiert.

Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

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

Elimination

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

Besondere Patientengruppen

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Karzinogenität/chronische Toxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[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 and associated names (see Annex I) 0.05 mg/1 Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN and associated names (see Annex I) 0.1 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN and associated names (see Annex I) 0.5 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN and associated names (see Annex I) 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml) Mehrdosen-Durchstechflasche, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

[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

s.c./i.v.

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 und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 0,05 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 0,1 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 0,5 mg/1 ml Ampullen, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

SANDOSTATIN und zugehörige Namen (siehe Anhang I) 1 mg/5 ml (0,2 mg/ml) Mehrdosen-Durchstechflasche, Injektionslösung (subkutan) oder Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (intravenöse Infusion)

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

1. Was ist Sandostatin und wofür wird es angewendet?

Sandostatin ist eine synthetisch hergestellte Form von Somatostatin; einer körpereigenen Substanz, die die Wirkung bestimmter Hormone wie das Wachstumshormon hemmt. Sandostatin hat gegenüber Somatostatin die Vorteile, dass es stärker und länger wirkt.

Sandostatin wird angewendet

- bei **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 zu einer Vergrößerung der Knochen und bestimmter Gewebe, insbesondere der Hände und Füße. Sandostatin bewirkt eine deutliche Besserung der Beschwerden bei Akromegalie, wie Kopfschmerzen, übermäßiges Schwitzen, Taubheitsgefühl in Händen und Füßen, Müdigkeit und Gelenkschmerzen.
- zur Linderung von Beschwerden, die auf bestimmte **Geschwülste (Tumoren) des Magen-Darm-Traktes** (z. B. Karzinoid, VIPom, Glukagonom, Gastrinom, Insulinom, GRFom) zurückzuführen sind. Diese Erkrankungen können die Überproduktion bestimmter Hormone und ähnlicher körpereigener Stoffe im Magen, Darm oder der Bauchspeicheldrüse 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 hilft, diese Beschwerden zu lindern.

- zur **Vorbeugung von Komplikationen nach einer Operation der Bauchspeicheldrüse**. Die Behandlung mit Sandostatin trägt dazu bei, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen nach der Operation (z. B. Abszesse im Bauchraum, Entzündung der Bauchspeicheldrüse) zu verringern.
- um Blutungen gastro-ösophagealer Varizen (Krampfadern der Speiseröhre) bei Patienten mit Leberzirrhose (einer chronischen Lebererkrankung) zu stillen und um dem **Wiederauftreten solcher gastro-ösophagealen Varizenblutungen** vorzubeugen. Die Behandlung mit Sandostatin hilft, die Blutungen zu kontrollieren und den Bedarf an Bluttransfusionen zu verringern.
- zur Behandlung von Hypophysentumoren, die zu viel schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) produzieren. Zu viel schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) führt zu Hyperthyreose. Sandostatin 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 beachten?

Sandostatin 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 anwenden:

- wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie jetzt Gallensteine haben oder früher einmal hatten, da sich bei Langzeitanwendung von Sandostatin Gallensteine bilden können. Es kann daher sein, dass Ihr Arzt in regelmäßigen Abständen Ihre Gallenblase untersuchen wird.
- wenn Sie Probleme mit dem Blutzuckerspiegel haben, sei es in Form eines zu hohen (Diabetes) oder zu niedrigen Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie). Wenn Sandostatin zur Behandlung von gastro-ösophagealen Varizenblutungen angewendet wird, ist die Überwachung des Blutzuckerspiegels unbedingt notwendig.
- 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 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 bei Kindern ist begrenzt.

Anwendung von Sandostatin 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 andere Arzneimittel weiter anwenden.

Allerdings kann Berichten zufolge die Wirkung bestimmter Arzneimittel wie Cimetidin, Ciclosporin, Bromocriptin, Chinidin und Terfenadin durch Sandostatin 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 um Rat.

Sandostatin 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 nicht stillen. Es ist nicht bekannt, ob Sandostatin in die Muttermilch übergeht.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sandostatin 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 auftreten können, wie Kopfschmerzen und Müdigkeit, können jedoch Ihre Fähigkeit beeinträchtigen, sicher am Straßenverkehr teilzunehmen und Maschinen zu bedienen.

3. Wie ist Sandostatin anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittels immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Je nachdem, welche Krankheit behandelt wird, kann Sandostatin wie folgt angewendet werden:

- als subkutane Injektion (unter die Haut) oder
- als intravenöse Infusion (in eine Vene)

Wenn Sie eine Leberzirrhose (chronische Lebererkrankung) haben, wird ihr Arzt möglicherweise die Erhaltungsdosis anpassen.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen erklären, wie Sie Sandostatin unter die Haut spritzen. Eine Infusion in eine Vene muss hingegen immer durch einen Arzt oder medizinisches Fachpersonal durchgeführt werden.

• Subkutane Injektion

Die Oberarme, die Oberschenkel und der Bauch sind gute Stellen für eine subkutane Injektion.

Wählen Sie für die subkutane Injektion jedes Mal eine andere Stelle, damit die Reizung einer bestimmten Stelle vermieden wird. Patienten, die sich die Spritzen selbst geben, müssen eine genaue Einweisung durch den Arzt oder das medizinische Fachpersonal erhalten.

Wenn Sie das Arzneimittel im Kühlschrank aufbewahren, wird empfohlen, dass Sie es vor der Anwendung auf Raumtemperatur bringen. Sie verringern dadurch die Gefahr von Schmerzen an der Einstichstelle. Sie können das Arzneimittel in der Hand aufwärmen, dürfen es aber nicht erhitzen.

Bei einigen Menschen treten Schmerzen an der Stelle der subkutanen Injektion auf. Diese Schmerzen dauern in der Regel nur kurze Zeit an. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, können Sie die Schmerzen lindern, indem Sie die Einstichstelle nach einigen Sekunden sanft reiben.

Bevor Sie eine Ampulle Sandostatin verwenden, überprüfen Sie, ob die Lösung Partikel enthält oder verfärbt ist. Wenn Sie etwas Ungewöhnliches bemerken, verwenden Sie die Lösung nicht.

Es wird empfohlen, den Verschluss von Mehrfachdosis-Durchstechflaschen nicht öfter als zehnmal zu punktieren, um Verunreinigungen zu verhindern.

Wenn Sie eine größere Menge Sandostatin angewendet haben, als Sie sollten

Es sind keine lebensbedrohlichen Reaktionen nach einer Überdosierung von Sandostatin berichtet.

Bei einer Überdosierung können folgende Beschwerden auftreten: unregelmäßiger Herzschlag, niedriger Blutdruck, Herzstillstand, Sauerstoffmangel im Gehirn, starke Schmerzen im Oberbauch, Gelbfärbung der Haut und der Augen, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall, Schwäche, Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Gewichtsverlust, Anschwellen des Bauches, Unwohlsein, Übersäuerung des Blutes durch Ansammlung von Laktat (Laktazidose).

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 vergessen haben

Holen Sie die vergessene Dosis nach, sobald Sie es bemerken, und setzen Sie dann die Behandlung wie gewohnt fort. Es ist nicht schädlich, wenn Sie eine Dosis vergessen, aber es könnte sein, dass vorübergehend einige Ihrer Beschwerden wieder auftreten, bis Sie wieder planmäßig behandelt werden.

Wenden Sie sich nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Sandostatin abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Sandostatin plötzlich beenden, können die Symptome wieder auftreten. Beenden Sie daher die Anwendung von Sandostatin 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 wieder ab.

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

- Durchfall.
- Bauchschmerzen.
- Übelkeit.
- Verstopfung.
- Blähungen (Flatulenz).
- Kopfschmerzen.
- Lokale Schmerzen an der Einstichstelle.

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.

Bei einigen Menschen treten Schmerzen an der Stelle der subkutanen Injektion auf. Diese Schmerzen dauern in der Regel nur kurze Zeit an. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, können Sie die Schmerzen lindern, indem Sie die Einstichstelle nach einigen Sekunden sanft reiben.

Wenn Sie Sandostatin als subkutane Injektion anwenden, kann es das Risiko von Magen-Darm-Nebenwirkungen verringern, wenn Sie zwischen dem Essen und den Injektionen zeitlichen Abstand lassen. Es wird empfohlen, Sandostatin zwischen den Mahlzeiten oder vor dem Zubettgehen zu injizieren.

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 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 enthält

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

Wie Sandostatin 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:

- **Intravenöse Infusion (Informationen für medizinisches Fachpersonal)**

Sandostatin (Octreotidacetat) ist in steriler physiologischer Kochsalzlösung oder steriler 5-%iger Dextrose- (Glucose-)Lösung in Wasser 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil. Da Sandostatin den Glucosehaushalt beeinflussen kann, wird allerdings empfohlen, keine Dextrose zu verwenden, sondern physiologische Kochsalzlösung. Die verdünnte Lösung ist bei Temperaturen unter 25 °C 24 Stunden physikalisch und chemisch stabil. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung möglichst sofort verwendet werden. Falls die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders; sie sollte bei 2 bis 8 °C erfolgen. Vor der Anwendung muss die Lösung wieder Raumtemperatur erreichen.

Die Gesamtzeit zwischen Rekonstitution, Verdünnung mit Infusionsmedien, gekühlter Lagerung und Ende der Anwendung darf nicht mehr als 24 Stunden betragen.

Wenn Sandostatin als intravenöse Infusion gegeben werden soll, ist standardmäßig der Inhalt einer 0,5-mg-Ampulle in 60 ml physiologischer Kochsalzlösung zu lösen, und die so erhaltene Lösung ist mittels einer Infusionspumpe zu anzuwenden. Dies wird so oft wie erforderlich wiederholt, bis die verordnete Behandlungsdauer erreicht ist.

Bevor Sie eine Ampulle Sandostatin verwenden, überprüfen Sie, ob die Lösung Partikel enthält oder verfärbt ist. Wenn Sie etwas Ungewöhnliches bemerken, verwenden Sie die Lösung nicht.

Es wird empfohlen, den Verschluss von Mehrfachdosis-Durchstechflaschen nicht öfter als zehnmal zu punktieren, um Verunreinigungen zu verhindern.

Wieviel Sandostatin wird angewendet?

Die Dosis Sandostatin hängt von der Indikation ab.

- **Akromegalie**

Die Anfangsdosis beträgt üblicherweise 0,05–0,1 mg alle 8 oder 12 Stunden als subkutane Injektion. Anhand der Wirkung und Besserung der Symptome (wie Müdigkeit, Transpiration und Kopfschmerzen) wird die Dosis dann angepasst. Bei den meisten Patienten beträgt die optimale Tagesdosis 0,1 mg dreimal täglich. Eine Gesamtdosis von maximal 1,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

- **Tumoren des Gastrointestinaltraktes**

Die Anfangsdosis beträgt üblicherweise 0,05 mg ein- bis zweimal täglich als subkutane Injektion. Je nach Ansprechen und Verträglichkeit kann die Dosis schrittweise auf 0,1–0,2 mg dreimal täglich erhöht werden. Wenn bei Karzinoiden nach einwöchiger Behandlung mit der maximal tolerierten Dosis keine positive Wirkung zu erkennen ist, sollte die Therapie nicht fortgesetzt werden.

- **Komplikationsprophylaxe nach Pankreasoperationen**

Die übliche Dosis beträgt 0,1 mg dreimal täglich als subkutane Injektion für eine Woche, beginnend mindestens eine Stunde vor der Operation.

- **Blutungen von gastroösophagealen Varizen**

Die empfohlene Dosis beträgt 25 Mikrogramm/Stunde für 5 Tage als intravenöse Dauerinfusion. Die Überwachung des Blutzuckerspiegels während der Behandlung ist erforderlich.

- **TSH-sezernierende Hypophysenadenome**

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