

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Octreo-ratiopharm 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Octreo-ratiopharm 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Octreo-ratiopharm 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Octreo-ratiopharm 10 mg

Jede Durchstechflasche enthält Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid.

Octreo-ratiopharm 20 mg

Jede Durchstechflasche enthält Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid.

Octreo-ratiopharm 30 mg

Jede Durchstechflasche enthält Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid.

Octreo-ratiopharm enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosiereinheit.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Pulver: Weißes bis gebrochen weißes Pulver, frei von Fremdpartikeln

Lösungsmittel: Klare, farblose Lösung, praktisch frei von Partikeln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

Behandlung TSH-sezernierender Hypophysenadenome:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Akromegalie

Es wird empfohlen, die Behandlung mit 20 mg *Octreo-ratiopharm* in vierwöchigen Intervallen über 3 Monate zu beginnen. Patienten, die derzeit mit subkutanem Octreotid behandelt werden, können die Behandlung mit *Octreo-ratiopharm* am Folgetag nach der letzten subkutanen Dosis Octreotid 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.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

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-Serumspiegel sich normalisiert hat und bei denen die meisten reversiblen Anzeichen/Symptome einer Akromegalie nach dreimonatiger Behandlung mit *Octreo-ratiopharm 20 mg* verschwunden sind, können mit 10 mg *Octreo-ratiopharm* alle 4 Wochen behandelt werden. Insbesondere bei dieser Gruppe von Patienten empfiehlt es sich jedoch, bei dieser niedrigen Dosierung von *Octreo-ratiopharm* die GH- und IGF-1-Serumspiegel sowie die klinischen Anzeichen/Symptome sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten, die auf eine stabile Dosis *Octreo-ratiopharm* 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 neuroendokrinen Tumoren assoziiert sind

Es wird empfohlen, die Behandlung mit der Verabreichung von 20 mg *Octreo-ratiopharm* in vierwöchigen Intervallen zu beginnen. Bei Patienten, die derzeit mit subkutanem Octreotid behandelt werden, sollte die Behandlung nach der ersten Injektion von *Octreo-ratiopharm* 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 *Octreo-ratiopharm* 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 *Octreo-ratiopharm* alle 4 Wochen erhöht werden.

An Tagen, an denen die Symptome des gastroenteropankreatischen Tumors auch unter der Therapie mit *Octreo-ratiopharm* zunehmen, wird die zusätzliche subkutane Gabe von Octreotid in der vor der Umstellung auf *Octreo-ratiopharm* 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 *Octreo-ratiopharm* beträgt 30 mg alle 4 Wochen (siehe Abschnitt 5.1). Die Behandlung mit *Octreo-ratiopharm* zur Tumorkontrolle sollte fortgeführt werden, solange keine Tumorprogression eintritt.

Behandlung TSH-sezernierender Adenome

Die Behandlung sollte mit 20 mg *Octreo-ratiopharm* 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.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Studie, in der Octreotid 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 Octreotid war bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich. Daher ist bei dieser Patientengruppe keine Anpassung der *Octreo-ratiopharm*-Dosis erforderlich.

Anwendung bei Kindern

Zur Anwendung von *Octreo-ratiopharm* bei Kindern liegen nur in begrenztem Umfang Erfahrungen vor.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions suspension

Art der Anwendung

Octreo-ratiopharm 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 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).

Es gab Berichte über atrioventrikuläre Blöcke (einschließlich kompletter atrioventrikulärer Blockierung) bei Patienten, die hohe Dosen einer Dauerinfusion (100 Mikrogramm/Stunde) bekamen, sowie bei Patienten, die Octreotid intravenös als Bolus erhielten (50 Mikrogramm Bolus gefolgt von 50 Mikrogramm/Stunde Dauerinfusion). Die maximale Dosis von 50 Mikrogramm/Stunde sollte daher nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten, die hohe Dosen von intravenösem Octreotid erhalten, sollten angemessen kardiologisch überwacht werden.

Ereignisse im Zusammenhang mit der Gallenblase

Cholelithiasis ist ein sehr häufiges Ereignis während der Behandlung mit Octreotid und kann mit Cholezystitis und einer Dilatation des Gallenganges einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Darüber hinaus wurden Fälle von Cholangitis als Komplikation der Cholelithiasis bei Patienten berichtet, die Octreotid Depot-Injektion im Post-Marketing-Setting erhielten. Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase werden vor und circa alle 6 Monate während einer Behandlung mit Octreotid zur Depot-Injektion empfohlen.

Glukosestoffwechsel

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

Bei Patienten mit begleitendem Typ-1-Diabetes mellitus beeinflusst *Octreo-ratiopharm* wahrscheinlich den Glukosehaushalt, und der Insulinbedarf kann vermindert sein. Bei Nicht-Diabetikern und Typ-2-Diabetikern mit teilweise intaktem Insulinreservoir kann subkutan verabreichtes Octreotid 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 *Octreo-ratiopharm* die Vitamin-B12-Spiegel zu überwachen.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions suspension

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Eine Anpassung der Dosis von Insulin und Antidiabetika kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig *Octreo-ratiopharm* 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 Octreotid s.c. oder 10 bis 40 mg/Monat Octreotid zur Injektion mit Langzeitwirkung 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 *Octreo-ratiopharm* während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Octreotid in die Muttermilch übergeht. Patientinnen sollten während der Behandlung mit *Octreo-ratiopharm* 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

Octreo-ratiopharm 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 *Octreo-ratiopharm* Schwindel, Asthenie/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Octreotid sind die häufigsten Nebenwirkungen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Leber- und Gallenerkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

Die häufigsten Nebenwirkungen bei klinischen Studien mit Octreotid waren Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Flatulenz, Kopfschmerzen, Cholelithiasis, Hyperglykämie und Obstipation. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen waren Schwindel, lokale Schmerzen, Gallengrieß, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH Spiegel, vermindertes Gesamt T4 und freies T4), ungeformter Stuhl, verringerte Glukosetoleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Tabelle 1 sind nach Häufigkeit gruppiert und in abnehmender Reihenfolge angeordnet; die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), 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, entfärbte Fäzes
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Endokrine Erkrankungen	
Häufig:	Hypothyreose, Erkrankungen der Schilddrüse (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T4 und freies T4)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr häufig:	Cholelithiasis
Häufig:	Cholezystitis, Gallengrieß, Hyperbilirubinämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hyperglykämie
Häufig:	Hypoglykämie, verringerte Glukosetoleranz, Appetitlosigkeit

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

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

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

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

Gallenblase und ähnliche Reaktionen

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen dem Bild eines akuten Darmverschlusses mit fortschreitender Aufblähung des Bauches, starkem epigastrischen Schmerz und druckempfindlichem, gespanntem und geblähtem Abdomen gleichen.

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

Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen

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

Reaktionen an der Einstichstelle

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

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

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

Herzerkrankungen

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

Thrombozytopenie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Octreotid zur Depot-Injektion berichtet. Die Dosierungen betragen zwischen 100 mg und 163 mg/Monat Octreotid zur Depot-Injektion. Die einzigen berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen.

Es wurde über Krebspatienten berichtet, die Octreotid zur Depot-Injektion 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.

Es gab Berichte über atrioventrikuläre Blöcke (einschließlich kompletter atrioventrikulärer Blockierung) bei Patienten, die 100 Mikrogramm/Stunde Dauerinfusion und/oder Octreotid intravenös als Bolus erhielten (50 Mikrogramm Bolus gefolgt von 50 Mikrogramm/Stunde Dauerinfusion).

Die Behandlung bei Überdosierung erfolgt symptombezogen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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 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.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

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

Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom

Die Hypersekretion von Magensäure lässt sich in der Regel mit Protonenpumpenhemmern oder H₂-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H₂-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern. *Octreo-ratiopharm* 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 Tumoren des Mitteldarms oder unbekannter Primärlokalisation, wenn Primärlokalisationen außerhalb des Mitteldarms ausgeschlossen wurden

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (PROMID) hat gezeigt, dass Octreotid zur Depot-Injektion bei Patienten mit fortgeschrittenem neuroendokrinen Tumor des Mitteldarms das Tumorwachstum hemmt.⁸⁵ Patienten erhielten nach Randomisierung entweder Octreotid zur Depot-Injektion 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.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

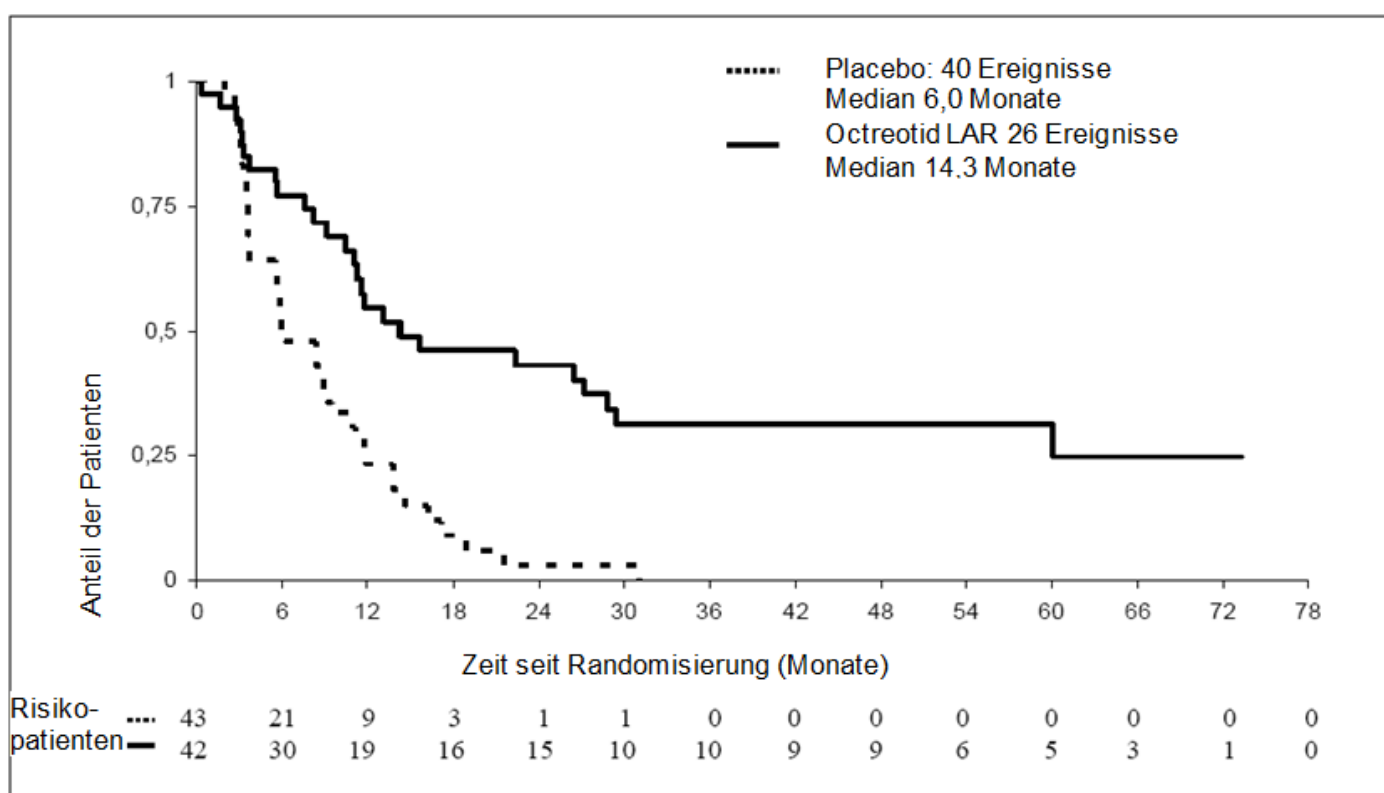
Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorprogression oder bis zum tumorbedingten Tod des Patienten (TTP).

In der Intent-to-Treat-Analyse (ITT; alle randomisierten Patienten) traten in der mit Octreotid zur Depot-Injektion behandelten Gruppe 26 und in der Placebogruppe 41 Progressionen oder tumorassozierte 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 mit Octreotid zur Depot-Injektion behandelten Gruppe 26 und in der Placebogruppe 40 Progressionen oder tumorassozierte 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 mit Octreotid zur Depot-Injektion behandelten Gruppe 14,3 Monate (95 %-KI: 11,0–28,8 Monate) und in der Placebogruppe 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 mit Octreotid zur Depot-Injektion behandelten und der Placebogruppe 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 Octreotid zur Depot-Injektion 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*
	Octreotid zur Depot-Injektion	Placebo	Octreotid zur Depot-Injektion	Placebo	
ITT	26	41	NB	NB	0,32 [95 %-KI: 0,19–0,55] p = 0,000015

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

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 = Intent 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 67 % der Patienten in der mit Octreotid zur Depot-Injektion behandelten Gruppe und 37 % der Patienten in der Placebogruppe eine Stabilisierung der Erkrankung zu beobachten.

Aufgrund des signifikanten klinischen Nutzens von Octreotid zur Depot-Injektion, der in dieser geplanten Interimsanalyse zu beobachten war, wurde die Rekrutierung beendet.

Die Sicherheit von Octreotid zur Depot-Injektion in dieser Studie entsprach dem bereits bekannten Sicherheitsprofil dieses Arzneimittels.

Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

Octreotid zur Depot-Injektion 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 Octreotid zur Depot-Injektion erreichte im Vergleich zum Ausgangswert nach 28 Tagen statistische Signifikanz und der Therapienutzen blieb bis zu 6 Monate bestehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einmaliger i.m. Injektion von Octreotid zur Depot-Injektion erreicht der Serum-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-Serumspiegel 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-Serumspiegel langsam, einhergehend mit der terminalen Abbauphase der Polymermatrix des Vehikels.

Bei Patienten mit Akromegalie beträgt das Plateau, auf dem sich der Octreotid-Spiegel einpendelt, für die 10-mg-, 20-mg- und 30-mg-Dosis von Octreotid zur Depot-Injektion 358 ng/l, 926 ng/l bzw. 1.710 ng/l. Die Steady-state Octreotid-Serumspiegel, 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 Octreotid zur Depot-Injektion.

Bei Patienten mit karzinoiden Tumoren stieg die mittlere (und mediane) Serumkonzentration von Octreotid im Steady-state nach wiederholter Gabe von 10 mg, 20 mg bzw. 30 mg Octreotid zur Depot-Injektion 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 Octreotid zur Depot-Injektion trat über das durch die Überlappung der Freisetzungprofile zu erwartende Maß hinaus keine Akkumulation von Octreotid auf.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

Verteilung und Biotransformation

Das pharmakokinetische Profil von Octreotid nach Injektion von Octreotid zur Depot-Injektion 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 Steady-state 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 Octreotid zur Depot-Injektion 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, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential 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

Pulver (Durchstechflasche):

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (45:55, Viskosität 0,5 dl/g)

Mannitol (Ph.Eur.)

Lösungsmittel (Fertigspritze):

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Mannitol (Ph.Eur.)

Poloxamer 188

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C). Nicht einfrieren.

Am Tag der Injektion kann Octreo-ratiopharm unter 25 °C aufbewahrt werden.

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Octreo-ratiopharm 10 mg: Jede Einheit enthält 1 Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Chlorbutyl), versiegelt mit einem Aluminiumdeckel mit dunkelblauer Bördelkappe, die das Pulver für die Injektionssuspension enthält, und einer farblosen Fertigspritze aus Glas mit Nadelschutz und Kolbenstopfen (Brombutyl), die 2 ml Lösungsmittel enthält. Diese sind in einer Kunststoffschale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel verpackt.

Packungen mit 1 oder 3 Einheiten sind erhältlich.

Octreo-ratiopharm 20 mg: Jede Einheit enthält 1 Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Chlorbutyl), versiegelt mit einem Aluminiumdeckel mit orangefarbener Bördelkappe, die das Pulver für die Injektionssuspension enthält, und einer farblosen Fertigspritze aus Glas mit Nadelschutz und Kolbenstopfen (Brombutyl), die 2 ml Lösungsmittel enthält. Diese sind in einer Kunststoffschale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel verpackt.

Packungen mit 1 oder 3 Einheiten sind erhältlich.

Octreo-ratiopharm 30 mg: Jede Einheit enthält 1 Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Chlorbutyl), versiegelt mit einem Aluminiumdeckel mit dunkelroter Bördelkappe, die das Pulver für die Injektionssuspension enthält, und einer farblosen Fertigspritze aus Glas mit Nadelschutz und Kolbenstopfen (Brombutyl), die 2 ml Lösungsmittel enthält. Diese sind in einer Kunststoffschale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel verpackt.

Packungen mit 1 oder 3 Einheiten sind erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

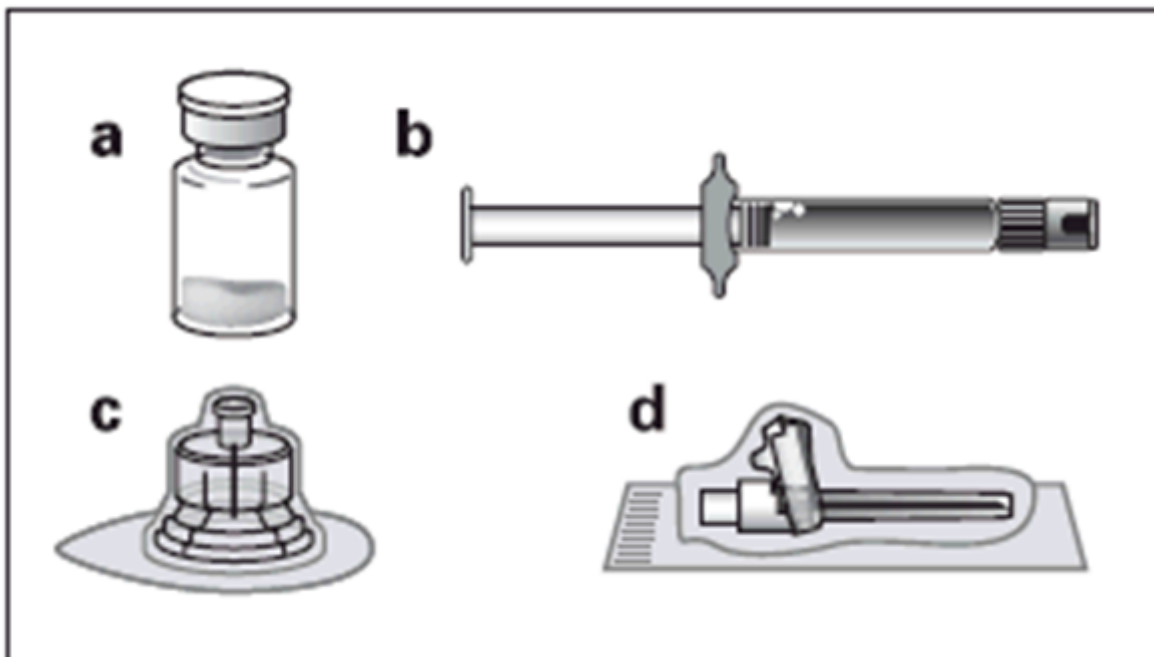
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Anweisung zur Herstellung und zur intramuskulären Injektion von Octreo-ratiopharm

AUSSCHLIESSLICH ZUR TIEFEN INTRAMUSKULÄREN INJEKTION

Bestandteile des Injektions-Sets



Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

- Eine Durchstechflasche mit dem *Octreo-ratiopharm-Pulver*
- Eine Fertigspritze mit dem Lösungsmittel zur Rekonstitution
- Ein Durchstechflaschen-Adapter für die Rekonstitution des Arzneimittels
- Eine Sicherheitsinjektionsnadel

Bitte befolgen Sie sorgfältig die folgenden Anweisungen, um sicherzustellen, dass *Octreo-ratiopharm* vor der tiefen intramuskulären Injektion korrekt rekonstituiert wird.

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

- **Das Injektions-Set muss Raumtemperatur erreichen.** Nehmen Sie das Injektions-Set aus dem Kühlschrank und lassen Sie es vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden, bei Raumtemperatur stehen.
- **Achten Sie darauf, dass das Pulver nach Hinzufügen des Lösungsmittels vollständig durchfeuchtet wird.** Lassen Sie hierzu die Durchstechflasche 5 Minuten lang stehen.
- Nach der Durchfeuchtung **die Durchstechflasche leicht** mindestens 30 Sekunden lang horizontal **hin und her schwenken, bis eine gleichförmige Suspension entsteht.** Die *Octreo-ratiopharm-Suspension* darf erst **unmittelbar** vor der Verabreichung zubereitet werden.

Octreo-ratiopharm darf nur von geschultem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Schritt 1

Das *Octreo-ratiopharm-Injektions-Set* aus dem Kühlschrank nehmen.

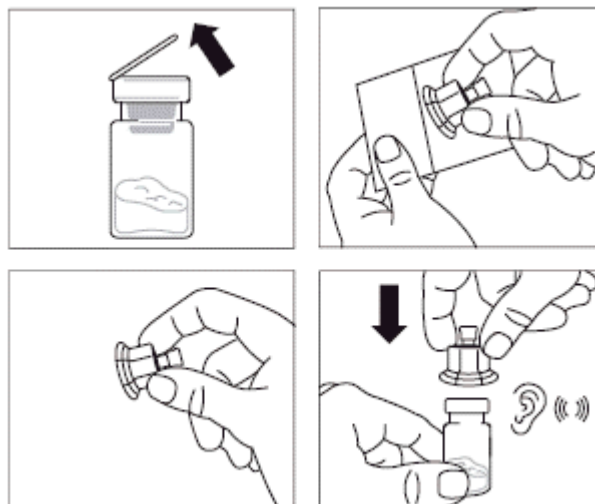
ACHTUNG: Es ist sehr wichtig, dass erst mit der Rekonstitution begonnen wird, wenn das Injektions-Set Raumtemperatur erreicht hat. Lassen Sie hierzu das Injektions-Set vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen.



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

Schritt 2

- Die Kunststoffkappe von der Durchstechflasche abnehmen und den Gummistopfen der Durchstechflasche mit einem Alkoholtupfer reinigen.
- Die Blisterfolie abziehen und den Durchstechflaschen-Adapter aus der Verpackung nehmen, indem dieser zwischen dem weißen Luer-Anschluss und der Einfassung gehalten wird. Die Spitze der Anschlussvorrichtung **NICHT** berühren.
- Die Durchstechflasche auf eine ebene Fläche stellen. Den Adapter auf die Durchstechflasche aufsetzen und ganz nach unten drücken, bis er mit einem hörbaren „Klick“ auf der Durchstechflasche einrastet.
- Die Spitze des Durchstechflaschen-Adapters mit einem Alkoholtupfer reinigen.

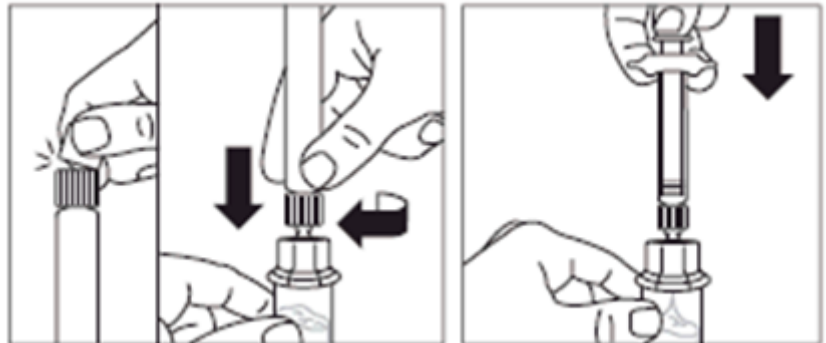


Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

Schritt 3

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



Schritt 4

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

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

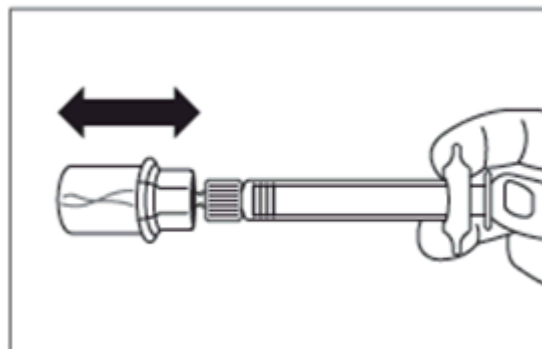
- Zu diesem Zeitpunkt den Patienten für die Injektion vorbereiten.



Schritt 5

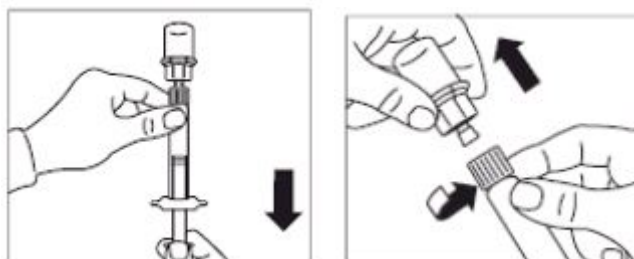
- Nach der Durchfeuchtung den Kolben wieder ganz nach unten drücken.

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



Schritt 6

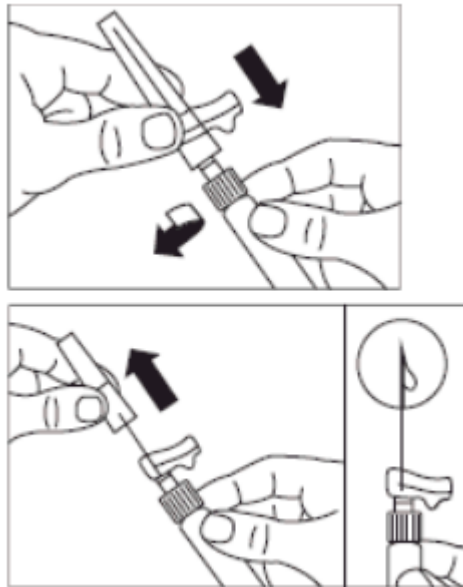
- Spritze und Durchstechflasche auf den Kopf drehen, langsam den Kolben zurückziehen und den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze aufziehen.
- Die Spritze vom Adapter abschrauben.



Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

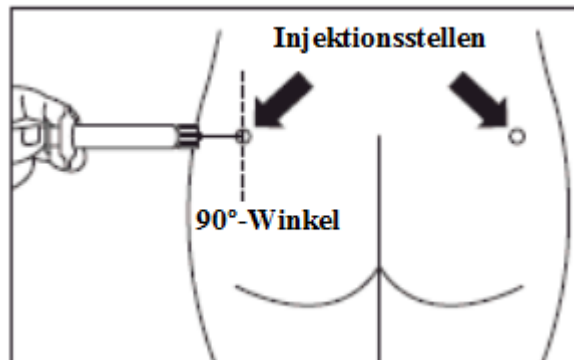
Schritt 7

- Die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen.
- Die Sicherheitsinjektionsnadel auf die Spritze schrauben.
- Ist die sofortige Verabreichung verzögert, die Spritze **erneut** vorsichtig **schwenken**, um eine gleichmäßige milchige Suspension sicherzustellen.
- Die Schutzhülle gerade von der Kanüle abziehen.
- Mit dem Finger leicht gegen die Spritze klopfen, um etwaige sichtbare Luftblasen zu entfernen. Vorhandene Luftblasen aus der Spritze drücken.
- **Sofort** mit Schritt 8 fortfahren und die Suspension verabreichen. **Bei Verzögerung der Verabreichung kann es zu Sedimentbildung kommen.**



Schritt 8

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



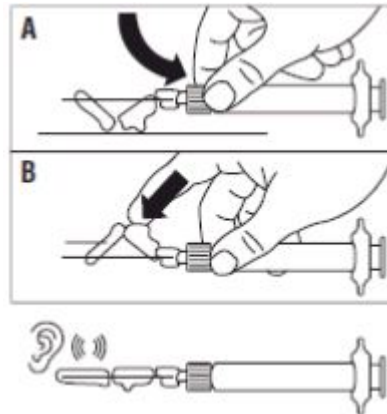
Schritt 9

- Auf eine der beiden folgenden Weisen den Sicherheitsschutz über die Kanüle drücken:
 - entweder den klappbaren Abschnitt des Sicherheitsschutzes auf eine feste Oberfläche drücken (Abbildung A)
 - oder das Scharnier mit dem Zeigefinger nach vorne schieben (Abbildung B).

Octreo-ratiopharm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

ratiopharm

- Ein hörbares Klicken bestätigt die korrekte Aktivierung des Sicherheitsmechanismus.
- Hinweis: Die Injektionsstelle in den Patientenunterlagen vermerken und **monatlich wechseln**.
- Die Spritze sofort entsorgen (in einem Kanülensammelbehälter).



7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Octreo-ratiopharm 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2201169.00.00

Octreo-ratiopharm 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2201170.00.00

Octreo-ratiopharm 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

2201171.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig