

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SANDOSTATIN<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

SANDOSTATIN<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

SANDOSTATIN<sup>®</sup> LAR<sup>®</sup> 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 10 mg Octreotid als Octreotidacetat.

1 Durchstechflasche enthält 20 mg Octreotid als Octreotidacetat.

1 Durchstechflasche enthält 30 mg Octreotid als Octreotidacetat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

*Pulver:* weiß bis weiß mit gelblichem Farbton

*Lösungsmittel:* klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. bräunliche Lösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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

Behandlung TSH-sezierender Hypophysenadenome:

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Akromegalie

Es wird empfohlen, die Behandlung mit 20 mg Sandostatin LAR in vierwöchigen Intervallen über 3 Monate zu beginnen. Patienten, die derzeit mit subkutanem Sandostatin behandelt werden, können die

Behandlung mit Sandostatin LAR am Folgetag nach der letzten subkutanen Dosis Sandostatin beginnen. Spätere Dosisanpassungen sind nach Maßgabe der Serumkonzentrationen von Wachstumshormon (GH; *growth hormone*) und insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1/Somatomedin C (IGF-1) sowie der klinischen Symptome vorzunehmen.

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

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

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

#### Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren

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

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

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

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

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

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

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

### TSH-sezernierende Adenome

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

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### Anwendung bei älteren Patienten

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

### Anwendung bei Kindern

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

### Art der Anwendung

Sandostatin LAR darf ausschließlich als tiefe intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die Einstichstelle ist bei aufeinanderfolgenden intramuskulären Injektionen zwischen dem linken und rechten Gesäßmuskel abzuwechseln (siehe Abschnitt 6.6).

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Allgemein

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

Cholelithiasis ist ein sehr häufiges Ereignis während der Behandlung mit Sandostatin und kann mit Cholecystitis und einer Dilatation des Gallenganges einhergehen (siehe Abschnitt 4.8). Zusätzlich wurden Fälle von Cholangitis als Komplikation von Cholelithiasis bei Patienten, denen Sandostatin LAR nach Markteinführung verabreicht wurde, berichtet, Vor und etwa alle 6 Monate während einer Behandlung mit Sandostatin LAR werden Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase empfohlen.

### Glukosestoffwechsel

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

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

Bei Patienten mit Insulinom kann Octreotid aufgrund seiner größeren relativen Sekretionshemmung von GH und Glukagon als von Insulin und wegen der kürzeren Dauer der Hemmwirkung auf Insulin die Intensität und Dauer einer Hypoglykämie verstärken. Diese Patienten müssen sorgfältig überwacht werden.

### Ernährung

Octreotid kann bei einigen Patienten die Resorption von Nahrungsfetten verändern.

Bei einigen mit Octreotid behandelten Patienten sind herabgesetzte Vitamin-B12-Spiegel und anomale Werte im Schilling-Test gemessen worden. Bei Patienten mit Vitamin-B12-Mangel in der Vorgeschichte wird empfohlen, während der Therapie mit Sandostatin LAR die Vitamin-B12-Spiegel zu überwachen.

### Pankreasfunktion

Exokrine Pankreasinsuffizienz (EPI) wurde bei einigen Patienten beobachtet, die eine Octreotid-Therapie gegen gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren erhielten. Symptome von EPI können Steatorrhoe, lockerer Stuhl, abdominale Blähungen und Gewichtsverlust sein. Bei symptomatischen Patienten sollten ein Screening und eine angemessene Behandlung der PEI gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

Es wurde nachgewiesen, dass Octreotid die intestinale Resorption von Ciclosporin verringert und die von Cimetidin verzögert.

Bei gleichzeitiger Gabe von Octreotid und Bromocriptin wird die Bioverfügbarkeit von Bromocriptin erhöht.

Begrenzte veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass Somatostatin-Analoga wegen der Reduktion des Wachstumshormonspiegels die metabolische Clearance von Substanzen, die über das Cytochrom-P450-System abgebaut werden, verringern könnten. Weil ein solcher Effekt für Octreotid nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Arzneimittel, die hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite besitzen (z. B. Chinidin, Terfenadin), nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

#### **Begleitende Anwendung von radioaktiven Somatostatin-Analoga**

Somatostatin und seine Analoga wie Octreotid binden kompetitiv an Somatostatin-Rezeptoren und können die Wirksamkeit von radioaktiven Somatostatin-Analoga beeinträchtigen. Die Verabreichung von Sandostatin LAR sollte mindestens 4 Wochen vor der Gabe von Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Oxodotreotid, einem Radiopharmazeutikum, das an Somatostatin-Rezeptoren bindet, vermieden werden. Falls nötig, können Patienten bis zu 24 Stunden vor der Gabe von Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Oxodotreotid mit kurzwirksamen Somatostatin-Analoga behandelt werden. Nach der Gabe von Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Oxodotreotid kann die Behandlung mit Sandostatin LAR innerhalb von 4 bis 24 Stunden wiederaufgenommen werden. Sie sollte wiederum 4 Wochen vor der nächsten Verabreichung von Lutetium (<sup>177</sup>Lu) Oxodotreotid ausgesetzt werden.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Octreotid bei Schwangeren vor, und bei etwa einem Drittel der Fälle ist der Ausgang der Schwangerschaft unbekannt. Die Mehrzahl der Berichte wurde aus der Spontanerfassung erhalten und mehr als 50 % der Schwangerschaften wurden bei Patientinnen mit Akromegalie berichtet. Die meisten Frauen waren Octreotid während des ersten Trimesters der Schwangerschaft in Dosen von 100 bis 1200 Mikrogramm/Tag Sandostatin s.c. oder 10 bis 40 mg/Monat Sandostatin LAR ausgesetzt. Angeborene Anomalien wurden bei etwa 4 % der Schwangerschaften mit bekanntem Ausgang berichtet. Bei diesen Fällen wird kein kausaler Zusammenhang mit Octreotid vermutet.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Sandostatin LAR während der Schwangerschaft vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierstudien zeigten, dass Octreotid in die Muttermilch übergeht. Patientinnen sollten während der Behandlung mit Sandostatin LAR nicht stillen.

### Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Octreotid Auswirkungen auf die menschliche Fertilität hat. Es wurde eine verspätete Absenkung der Hoden bei männlichen Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und Säugezeit behandelt wurden, beobachtet. Octreotid beeinträchtigte allerdings nicht die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten in Dosen von bis zu 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag (siehe Abschnitt 5.3).

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

Sandostatin LAR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten zu besonderer Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen angehalten werden, wenn während der Behandlung mit Sandostatin LAR Schwindel, Kraftlosigkeit/Müdigkeit oder Kopfschmerzen auftreten.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei der Anwendung von Sandostatin LAR sind die häufigsten Nebenwirkungen gastrointestinale Nebenwirkungen, Erkrankungen des Nervensystems, hepatobiliäre Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei klinischen Studien mit Octreotid waren Diarrhö, Bauchschmerzen, Übelkeit, Blähungen, Kopfschmerzen, Cholelithiasis, Hyperglykämie und Obstipation. Weitere häufig berichtete Nebenwirkungen waren Schwindel, lokale Schmerzen, Gallengrieß, Störungen der Schilddrüsenfunktion (z. B. verminderte TSH-Spiegel, vermindertes Gesamt-T<sub>4</sub> und freies T<sub>4</sub>), unregelmäßiger Stuhl, verringerte Glukose-Toleranz, Erbrechen, Asthenie und Hypoglykämie.

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Tabelle 1 sind nach Häufigkeit gruppiert und in abnehmender Reihenfolge angeordnet; die Häufigkeitsstufen sind dabei wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), einschließlich gemeldeter Einzelfälle. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

**Tabelle 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in klinischen Studien**

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



### Nach Markteinführung

Die Nebenwirkungen aus der Spontanerfassung in Tabelle 2 wurden freiwillig berichtet, und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels zuverlässig zu bestimmen.

**Tabelle 2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus der Spontanerfassung**

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

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Gallenblase und ähnliche Reaktionen*

Es wurde gezeigt, dass Somatostatinanaloga die Kontraktilität der Gallenblase hemmen und die Gallenausscheidung verringern. Dies kann zu Erkrankungen der Gallenblase oder zur Bildung von Gallengries führen. Die Entwicklung von Gallensteinen wurde bei 15–30 % der Patienten unter Langzeittherapie mit subkutanem Sandostatin beobachtet. Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (im Alter von 40 bis 60 Jahren) beträgt etwa 5–20 %. Die Langzeitbehandlung von Patienten mit Akromegalie oder gastroenteropankreatischen Tumoren mit Sandostatin LAR scheint im Vergleich zur Behandlung mit Octreotid zur subkutanen Injektion die Häufigkeit der Bildung von Gallensteinen nicht zu erhöhen. 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 wurden Überempfindlichkeit und anaphylaktische Reaktionen berichtet. Wenn diese auftreten, betreffen sie meistens die Haut und selten den Mund und die Atemwege. Isolierte Fälle von anaphylaktischem Schock wurden berichtet.

#### *Lokale Reaktionen an der Einstichstelle*

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

### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Obwohl die gemessene fäkale Fettausscheidung zunehmen kann, liegen keine Beweise vor, dass eine Langzeitbehandlung mit Octreotid zu einem Ernährungsmangel infolge Malabsorption führt.

### *Pankreasenzyme*

In sehr seltenen Fällen wurde vom Auftreten einer akuten Pankreatitis innerhalb der ersten Stunden oder Tage der Behandlung mit subkutanem Sandostatin berichtet, die nach Absetzen des Arzneimittels wieder verschwand. Außerdem wurde über eine durch Gallensteine induzierte Pankreatitis bei Patienten berichtet, die Sandostatin subkutan als Langzeitbehandlung erhielten.

### *Herzerkrankungen*

Bradykardie ist eine häufige Nebenwirkung von Somatostatinanaloga. 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 Sandostatin (i.v.) bei Patienten mit Leberzirrhose und während der Behandlung mit Sandostatin LAR. Diese ist nach Absetzen der Behandlung reversibel.

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es wurde eine begrenzte Anzahl von versehentlichen Überdosierungen von Sandostatin LAR berichtet. Die Dosierungen betragen zwischen 100 mg und 163 mg/Monat Sandostatin LAR. Die einzigen berichteten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen.

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

Die Behandlung bei Überdosierung erfolgt symptombezogen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Bei gesunden Probanden zeigt Octreotid – wie Somatostatin – die folgenden Wirkungen:

- Hemmung der auf verschiedene Weise (Arginin, Anstrengung, Insulin-induzierte Hypoglykämie) stimulierten GH-Freisetzung.
- Hemmung der postprandialen Freisetzung von Insulin, Glukagon, Gastrin und anderen Peptiden des GEP-Systems, sowie Hemmung der durch Arginin stimulierten Insulin- und Glukagon-Sekretion.
- Hemmung der durch Thyreotropine Releasing Hormone (TRH) induzierten Freisetzung von TSH Thyreoid Stimulating Hormone (TSH).

Im Gegensatz zu Somatostatin hemmt Octreotid vor allem die Insulin-induzierte GH-Freisetzung und es gibt kein „Rebound-Phänomen“ (Hypersekretion von GH bei Patienten mit Akromegalie) bei der Behandlung mit Octreotid.

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

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

Bei Patienten mit funktionell aktiven Tumoren des gastroenteropankreatischen endokrinen Systems ermöglicht die Behandlung mit Sandostatin LAR die dauerhafte Beherrschung der Symptome der zugrunde liegenden Erkrankung. Bei den verschiedenen gastroenteropankreatischen Tumoren zeigt Octreotid die folgenden Wirkungen:

#### Karzinoid:

Die Anwendung von Octreotid führt im Allgemeinen zu einer Besserung der Symptome, insbesondere von Flush und Diarrhö. In vielen Fällen kommt es auch zu einer Senkung des Serotoninspiegels im Plasma und zu einer verminderten Ausscheidung von 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin.

## VIPome

Das biochemische Merkmal dieser Tumoren besteht in einer Überproduktion des vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP). Die Behandlung mit Octreotid ergibt in den meisten Fällen eine Besserung der für diese Krankheit typischen schweren sekretorischen Diarrhö und somit eine Verbesserung der Lebensqualität. Begleitend dazu bessern sich die damit verbundenen Störungen des Elektrolythaushalts wie Hypokaliämie, so dass die enterale und parenterale Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr abgesetzt werden kann. Bei einigen Patienten weisen computertomographische Aufnahmen auf eine Verlangsamung oder einen Stillstand der Tumorprogression oder sogar eine Verkleinerung des Tumors hin, insbesondere bei Lebermetastasen. Die klinische Besserung geht in der Regel mit einer Senkung des VIP-Plasmaspiegels einher, wobei Normalwerte erreicht werden können.

## Glukagonome

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

## Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom

Die Hypersekretion von Magensäure lässt sich in der Regel mit Protonenpumpenhemmer oder H<sub>2</sub>-Rezeptorblockern beherrschen. Diarrhö hingegen, ein weiteres herausragendes Symptom, lässt sich mit Protonenpumpenhemmern bzw. H<sub>2</sub>-Rezeptorblockern möglicherweise nicht ausreichend lindern. Sandostatin LAR kann dazu beitragen, die überschießende Magensäuresekretion weiter zu reduzieren und die Diarrhö und die anderen Symptome zu bessern, da es bei einigen Patienten die Suppression des erhöhten Gastrinspiegels bewirkt.

## Insulinome

Die Verabreichung von Octreotid bewirkt einen Abfall des zirkulierenden immunreaktiven Insulins. Bei Patienten mit operablen Tumoren kann Octreotid dazu beitragen, präoperativ Normoglykämie herzustellen und aufrechtzuerhalten. Bei Patienten mit inoperablem gut- oder bösartigem Tumor kann auch ohne gleichzeitige nachhaltige Senkung des zirkulierenden Insulinspiegels die Blutzuckereinstellung verbessert werden.

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

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

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

Die Haupteinschlusskriterien waren therapienaive, histologisch bestätigte, lokal inoperable oder metastasierte, gut differenzierte, funktionell aktive oder inaktive neuroendokrine Tumoren/Karzinome mit

dem Primärtumor entweder im Mitteldarm oder unbekannter Lokalisation, wobei davon ausgegangen wurde, dass der Primärtumor sich im Mitteldarm befand, wenn ein Primärtumor in Bauchspeicheldrüse, Brustkorb oder anderen Lokalisationen ausgeschlossen wurde.

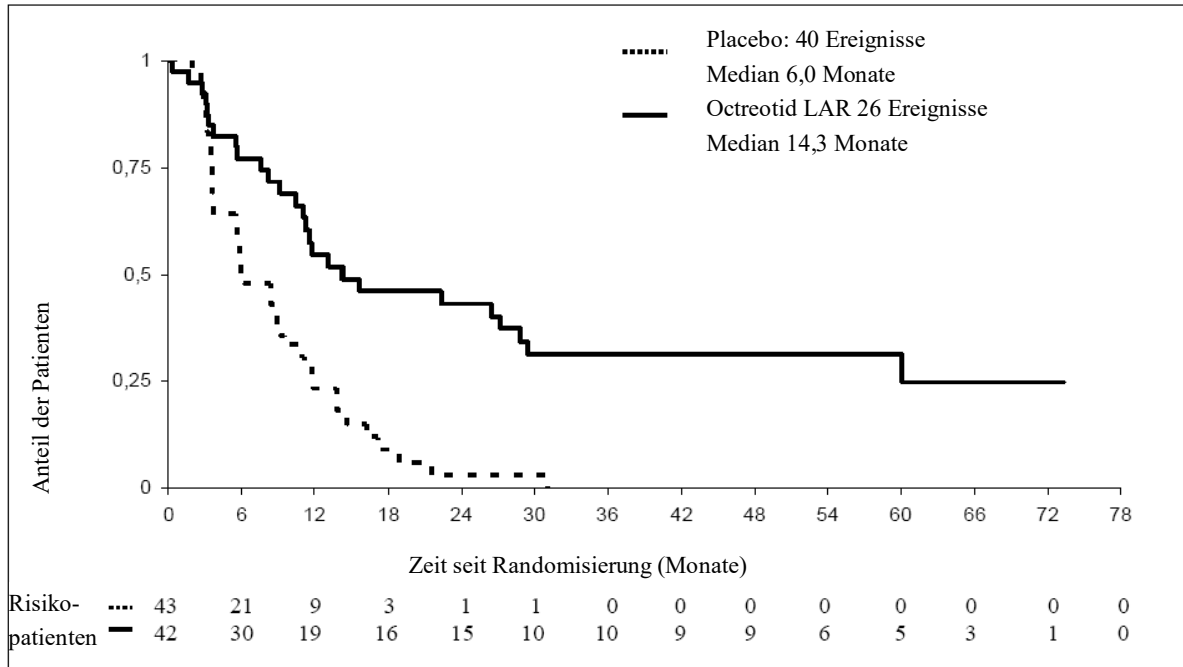
Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur Tumorprogression oder bis zum tumorbedingten Tod des Patienten (TTP).

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

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

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

**Abbildung 1 Kaplan-Meier-Schätzung der TTP unter Sandostatin LAR im Vergleich zu Placebo (konservative ITT-Population)**



Logrank-Test stratifiziert nach funktioneller Aktivität: p=0,000072, HR= 0,34 [95%-KI: 0,20-0,59]

**Tabelle 3 TTP-Ergebnisse der verschiedenen Analysepopulationen**

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

NB = nicht berichtet; HR = Hazard Ratio; TTP = Zeit bis zur Tumorprogression, ITT = intention to treat; cITT = konservative ITT; PP = per protocol  
\* Logrank-Test, stratifiziert nach funktioneller Aktivität

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

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

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

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

#### Behandlung des TSH-sezernierenden Hypophysenadenoms

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

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach einmaliger i.m. Injektion von Sandostatin LAR erreicht der Plasma-Octreotid-Spiegel innerhalb einer Stunde nach Verabreichung ein vorübergehendes Maximum, gefolgt von einem allmählichen Rückgang auf einen nicht mehr bestimmbar Octreotid-Spiegel innerhalb von 24 Stunden. Nach diesem anfänglichen Maximum an Tag 1 bleibt der Octreotid-Plasmaspiegel bei der Mehrzahl der Patienten während der folgenden 7 Tage im Bereich subtherapeutischer Werte. Danach steigt die Octreotid-Konzentration wieder und erreicht etwa an Tag 14 ein Plateau, das in den folgenden 3 bis 4 Wochen ziemlich konstant bleibt. Der Maximalspiegel an Tag 1 ist niedriger als die Spiegel während der Plateauphase. Am Tag 1 werden nicht mehr als 0,5 % des gesamten Wirkstoffs freigesetzt. Etwa nach dem 42. Tag sinkt der Octreotid-Plasmaspiegel langsam, einhergehend mit der terminalen Abbauphase der Polymermatrix des Vehikels.

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

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

Über einen Zeitraum von bis zu 28 monatlichen Injektionen von Sandostatin LAR trat über das durch die Überlappung der Freisetzungprofile zu erwartende Maß hinaus keine Akkumulation von Octreotid auf.

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

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

Bei Ratten-Jungtieren wurden keine speziellen Studien durchgeführt. In Studien zur 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-(DL-Lactid-Co-Glycolid) (45:55)

Mannitol (E-421)

Lösungsmittel (Fertigspritze):

Carboxymethylcellulosenatrium

Mannitol (E-421)

Poloxamer 188

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, 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 muss unverzüglich verwendet werden.

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

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

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. Am Tag der Injektion kann Sandostatin LAR unter 25°C gelagert werden.

Zur Aufbewahrung nach Rekonstitution siehe Abschnitt 6.3.

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

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

Mehrfachpackungen mit 3 einzelnen Packungen, jede Einzelpackung mit jeweils einer 6 ml Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen (Brombutyl) und einer Aluminium-Bördelkappe, die das Pulver für die Injektionssuspension enthält sowie einer 3ml farblosen Fertigspritze aus Glas mit Vorder- und Kolbenstopfen (Chlorobutyl) mit 2ml Lösungsmittel. Diese sind in einer verschlossenen Blister-Schale zusammen mit einem Durchstechflaschen-Adapter und einer Sicherheitsinjektionsnadel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

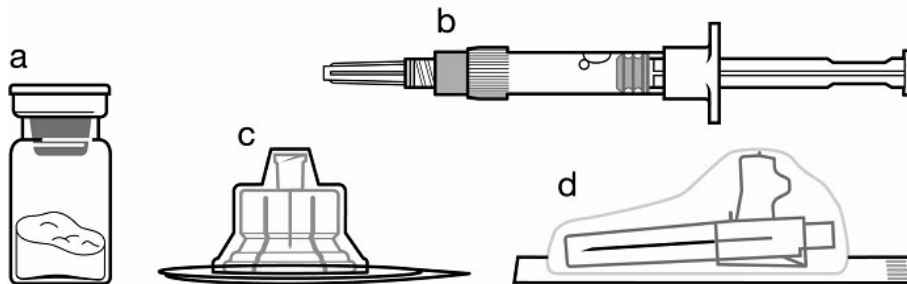


Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **Hinweise zur Herstellung und zur intramuskulären Injektion von Sandostatin LAR:**

AUSSCHLIESSLICH ZUR TIEFEN INTRAMUSKULÄREN INJEKTION

#### ***Bestandteile des Injektions-Sets***



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

Bitte befolgen Sie sorgfältig die nachfolgenden Anweisungen, um die ordnungsgemäße Rekonstitution von Sandostatin LAR vor der tief intraglutäalen Injektion sicherzustellen.

Bei der Rekonstitution von Sandostatin LAR gibt es 3 kritische Schritte: **Eine Nichtbeachtung kann dazu führen, dass das Arzneimittel nicht ordnungsgemäß verabreicht wird.**

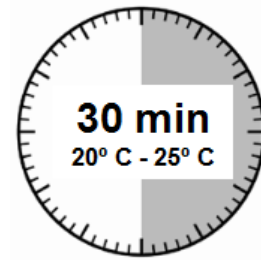
- **Das Injektions-Set muss Raumtemperatur erreichen.** Nehmen Sie das Injektions-Set aus dem Kühlschrank und lassen Sie es vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen, aber nicht länger als 24 Stunden.
- **Achten Sie darauf, dass das Pulver nach Zugabe des Lösungsmittels vollständig durchfeuchtet ist,** indem Sie die Durchstechflasche 5 Minuten stehenlassen.
- Nach der Durchfeuchtung **schwenken Sie** für mindestens 30 Sekunden **die Durchstechflasche leicht** hin und her **bis sich eine gleichmäßige Suspension gebildet hat.** Die Sandostatin LAR-Suspension darf erst **unmittelbar** vor der Verabreichung hergestellt werden.

Sandostatin LAR darf nur von geschultem medizinischem Personal verabreicht werden.

## Schritt 1

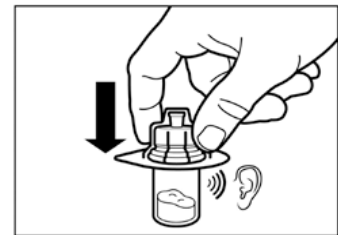
- Das Sandostatin LAR Injektions-Set aus der Kühllagerung nehmen.
- **ACHTUNG: Es ist entscheidend, dass mit der Rekonstitution erst begonnen wird, wenn das Injektions-Set Raumtemperatur erreicht hat. Lassen Sie hierzu das Injektions-Set vor der Rekonstitution mindestens 30 Minuten, aber nicht länger als 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen.**

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



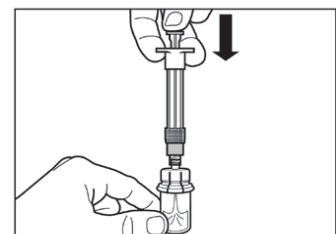
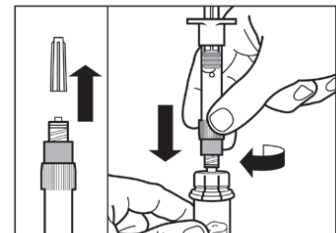
## Schritt 2

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



## Schritt 3

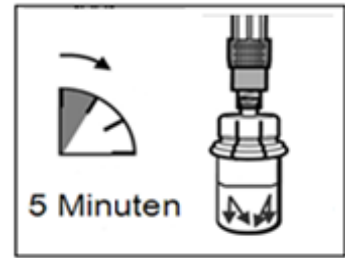
- Die Kappe von der Fertigspritze mit dem Lösungsmittel abziehen und die Spitze auf den Adapter schrauben.
- Den Kolben langsam ganz nach unten drücken, um die Lösung vollständig in die Durchstechflasche zu überführen.



## Schritt 4

- **ACHTUNG: es ist entscheidend, dass Sie die Durchstechflasche 5 Minuten stehen lassen**, um sicherzustellen, dass die Lösung das Pulver vollständig durchfeuchtet hat.

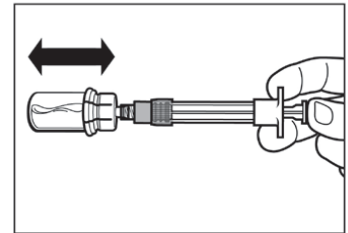
Hinweis: Eine selbstständige Aufwärtsbewegung des Kolbens ist normal, da sich gegebenenfalls ein leichter Überdruck in der Durchstechflasche befindet.



## Schritt 5

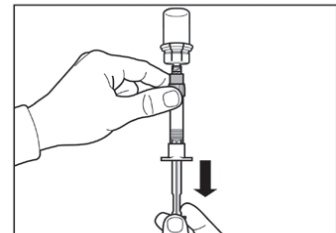
- Stellen Sie sicher, dass nach der Durchfeuchtungszeit der Kolben wieder ganz nach unten in die Spritze gedrückt ist.

**ACHTUNG:** den Kolben nach unten gedrückt halten und die Durchstechflasche **mindestens 30 Sekunden leicht** 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 leicht schwenken.**

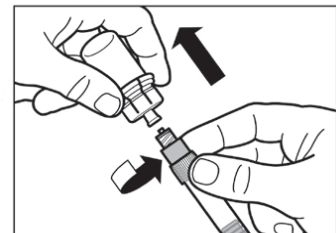


## Schritt 6

- Die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen.
- Spritze und Durchstechflasche umdrehen, langsam den Kolben zurückziehen und den gesamten Inhalt aus der Durchstechflasche in die Spritze aufziehen.

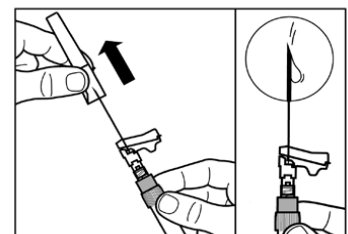
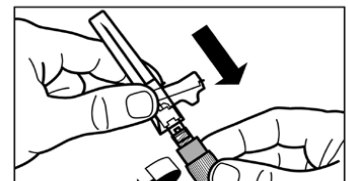


- Die Spritze vom Adapter abschrauben.



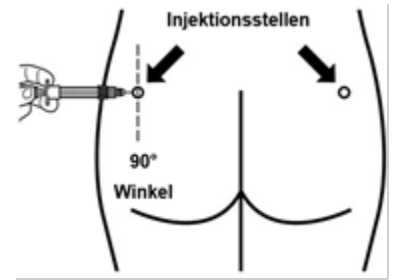
## Schritt 7

- Die Sicherheitsinjektionsnadel auf die Spritze schrauben.
- Die Spritze erneut sanft schwenken, um eine milchige, gleichförmige Suspension sicherzustellen.
- Die Schutzhülle gerade von der Nadel abziehen.
- Die Spritze leicht antippen, um etwaige sichtbare Luftblasen zu entfernen und aus der Spritze zu drücken. *Vergewissern Sie sich, dass die Injektionsstelle nicht verunreinigt wurde.*
- **Sofort** mit Schritt 8 fortsetzen und die Suspension verabreichen. Jede Verzögerung kann zu Sedimentbildung führen.



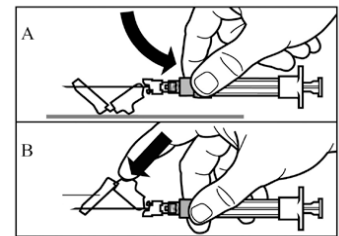
## Schritt 8

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

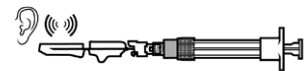


## Schritt 9

- Auf einem der beiden folgenden Wege den Sicherheitsschutz über der Nadel aktivieren:
  - entweder, indem der klappbare Teil des Sicherheitsschutzes auf eine feste Oberfläche gedrückt wird (Abbildung A)
  - oder, indem das Scharnier mit dem Zeigefinger nach vorne geschoben wird (Abbildung B)
- Ein hörbares „Klicken“ bestätigt die richtige Aktivierung des Sicherheitsmechanismus.



Die Spritze sofort entsorgen (in einem Spritzenbehälter).



## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

SANDOSTATIN® LAR® 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension  
Z.Nr.: 1-22217

SANDOSTATIN® LAR® 20 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension  
Z.Nr.: 1-22215

SANDOSTATIN® LAR® 30 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension  
Z.Nr.: 1-22216

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17.11.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.08.2013

## 10. STAND DER INFORMATION

07/2022

## REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

rezept- und apothekenpflichtig