



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Somatostatin 3 mg HEXAL®, Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 3,53-3,85 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält 3,53-3,85 mg Somatostatinacetat, entsprechend 3 mg Somatostatin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Schwere akute gastroduodenale Ulkusblutung
- Schwere akute Blutung bei akuter erosiver bzw. hämorrhagischer Gastritis
- Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Folgende Dosierung wird den klinischen Erfahrungen entsprechend empfohlen: 3,5 µg Somatostatin/kg KG/Stunde als kontinuierliche Dauerinfusion über die gesamte Therapiezeit.

Injektion einer Sättigungsdosis

Initial kann eine einmalige Sättigungsdosis von 3,5 µg Somatostatin/kg KG (z. B. für einen 75 kg schweren Patienten 250 µg Somatostatin), gelöst in 1 ml steriler, isotonischer, pyrogenfreier Natriumchloridlösung, langsam (über 1 Minute) i.v. injiziert werden.

Infusion der Erhaltungsdosis

Zur Erhaltungstherapie wird Somatostatin als kontinuierliche intravenöse Dauerinfusion gemäß der allgemeinen Dosierungsempfehlung (3,5 µg/kg KG/Stunde) verabreicht.

Körpergewicht (kg)	Dosierung (µg/Stunde)
50	170
60	200
70	250
80	270

In der klinischen Praxis hat sich international eine weitgehend einheitliche Dosierung von 250 µg/Stunde durchgesetzt. Daher werden im Allgemeinen 3 mg/12 Stunden bzw. 2 x 3 mg/24 Stunden verabreicht.

Art der Anwendung

Injektion der Sättigungsdosis

Langsam über 1 Minute i.v. injizieren.

Infusion der Erhaltungsdosis

Für ein Körpergewicht von 70-75 kg und eine Infusionsdauer von 12 Stunden gilt beispielsweise:

a) Infusion mit Perfusor (i.v.)
3 mg Somatostatin Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung werden in 36 ml steriler, pyrogenfreier, isotonischer Natriumchloridlösung aufgelöst und in eine 50-ml-Perfuserspritze aufgezogen. Der Perfusor wird auf 3 ml/Stunde = 250 µg Somatostatin/Stunde eingestellt. Der Infusionswechsel nach 12 Stunden hat sehr schnell zu erfolgen.

b) Tropfinfusion (i.v.)
3 mg Somatostatin Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung werden in 480 ml steriler, pyrogenfreier, isotonischer Natriumchloridlösung aufgelöst. Der Tropf wird so eingestellt, dass ein Durchlauf von 40 ml/Stunde = 250 µg Somatostatin/Stunde gewährleistet ist. Eine strikte Überwachung der Kontinuität der Dauerinfusion ist erforderlich.

Hinweise

Gebrauchsfertige Somatostatin-Lösungen sollen aus mikrobiologischen Sicherheitsgründen unmittelbar nach ihrer Zubereitung verwendet werden, auf keinen Fall später als nach 24 Stunden.

Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin sollte die Infusion möglichst nicht länger als 1 Minute unterbrochen werden, da durch einen möglichen Rebound-Effekt der Therapieerfolg verzögert und die erforderliche Behandlungsdauer verlängert sein kann. Der Infusionswechsel hat schnell zu erfolgen, um einen konstanten Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer richtet sich nach der gegebenen Indikation:

Gastroduodenale Ulkusblutung und Blutungen bei erosiver bzw. hämorrhagischer Gastritis
50-60 Stunden

Erfahrungsgemäß kommt die Blutung nach etwa 6-8 Stunden zum Stillstand.

Bei länger als 12-14 Stunden anhaltender Blutung muss, ggf. nach erneuter Endoskopie, über das klinische Vorgehen entschieden werden. Nach Stillstand der Blutung sollte zur Vermeidung von Rezidiven noch 1-2 Tage mit Somatostatin 3 mg HEXAL weiterbehandelt werden. Um den Blutungsstillstand nicht durch einen Infusionswechsel in der kritischen Phase zu gefährden, wird empfohlen, den Infusionswechsel am ersten Therapietag möglichst erst nach 24 Stunden vorzunehmen.

Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie

120-140 Stunden

Die Gabe von Somatostatin erfolgt mit Beginn der Operation und wird über mindestens 5 postoperative Tage weitergeführt. Die Somatostatin-Therapie ergänzt die übliche Behandlung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

Arteriell spritzende Blutungen sind chirurgisch zu behandeln (endoskopische Kontrolle).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren darf Somatostatin 3 mg HEXAL nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden, da für diese Altersgruppe keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

Wiederholungsbehandlungen mit Somatostatin 3 mg HEXAL sind zu vermeiden, da ein Sensibilisierungsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann.

Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin sollte die Infusion möglichst nicht länger als 1 Minute unterbrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die Injektion von Somatostatin 3 mg HEXAL sollte langsam erfolgen (ca. über 1 Minute), um das Auftreten von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) zu vermeiden oder abzuschwächen.

Während der Behandlung sollte der Blutzucker in regelmäßigen Abständen (in etwa 3- bis 4-stündlichen Intervallen) überprüft werden (siehe auch Angaben in Abschnitt 4.8).

Die Verabreichung von Somatostatin kann zu Beginn infolge einer Hemmung der Glucagonsekretion zu einem Abfall der Blutglukose führen. Bei insulinpflichtigen



Patienten mit Diabetes mellitus kann es daher bei unverändert fortgesetzter Insulintherapie zu einem zu niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) kommen. Der Abfall der Blutglukose ist jedoch nur vorübergehend und geht nach 2-3 Stunden in einen Anstieg des Blutzuckers (Hyperglykämie) über, bedingt durch die gleichzeitige Hemmung der Insulinsekretion. Ca. 30 Minuten nach dem Ende der Somatostatin-Infusion wurde eine verstärkte Insulinsekretion mit nachfolgender Hypoglykämie beschrieben.

Eine gleichzeitige Gabe von insulinpflichtigen Zuckern ist möglichst zu vermeiden.

Somatostatin-Infusionen können eine schnelle und deutliche Verringerung des Nierenplasmadurchflusses, des glomerulären Filtrationsvolumens und des Urinvolumens sowie einen Anstieg der Osmolalität des Urins bewirken. Daher sollten die Harnausscheidung und der Elektrolyt-haushalt regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Beeinträchtigung der Thrombozytenaggregation unter intravenöser Somatostatin-Infusion am Tage nach der Somatostatin-Infusion wurde sehr selten beschrieben, ohne dass bisher Blutungskomplikationen aufgetreten sind.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Somatostatin und des β -Rezeptorenblockers Propranolol kann den somatostatinbedingten Blutzuckeranstieg verstärken.

Durch die gleichzeitige Gabe von Phentolamin können die durch Somatostatin bedingten Veränderungen der Blutzuckerkonzentration zu niedrigeren Werten verschoben werden. Ebenso ist eine gleichzeitige Gabe von insulinpflichtigen Zuckern möglichst zu vermeiden. Die Blutzuckerspiegel müssen deshalb engmaschig kontrolliert werden.

Somatostatin verlängert die Barbiturat-Schlafzeit und verstärkt die Wirkung von Pentetrazol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Somatostatin 3 mg HEXAL darf in der Schwangerschaft, in der peri- und postnatalen Periode und in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu-

grunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- *Nicht bekannt:* Thrombozytopenie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- *Nicht bekannt:* Hypoglykämie, Hyperglykämie (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

- *Gelegentlich:* Schwindelgefühl

Herzkrankungen

- *Sehr selten:* ventrikuläre Extrasystolen

Gefäßkrankungen

- *Nicht bekannt:* Blutdruckanstieg (bei schneller Infusion)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- *Sehr selten:* (behandelbarer) Atemstillstand

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- *Gelegentlich:* Abdominalschmerzen (Bauchkrämpfe), Brechreiz, Übelkeit und Erbrechen, Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- *Gelegentlich:* generalisierter Juckreiz

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- *Sehr selten:* Wasserintoxikation mit Wasserretention, Hyponatriämie und hypoosmolares Koma
- *Nicht bekannt:* Verringerung des Nierenplasmadurchflusses, des glomerulären Filtrationsvolumens und des Urinvolumens, Anstieg der Osmolalität des Urins (siehe auch Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- *Gelegentlich:* Hitzegefühl

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

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin (1,1-3,0 Minuten) ist eine Intoxikation mit der Substanz wenig wahrscheinlich.

Bei Überdosierung mit klinischen Symptomen (siehe Abschnitt 4.8) sollte eine symptomatische Therapie in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hämostyptika/Antihämorrhagika; Hypothalamushormone

ATC-Code: H01CB01

Somatostatin ist ein synthetisches Tetradekapeptid, das mit dem nativen Somatostatin in seiner Struktur und Wirkung identisch ist.

Die therapeutische Wirkung von Somatostatin beruht vorwiegend auf seiner hemmenden Wirkung auf exo- und endokriner sekretorische Funktionen des Verdauungstraktes sowie auf einer Verringerung der Durchblutung im Splanchnikusbereich.

Im Einzelnen werden für die pharmakologische Wirksamkeit von Somatostatin folgende wesentliche Mechanismen diskutiert:

- a) bei oberer gastrointestinaler Blutung
- Hemmung der basalen und durch Pentagastrin stimulierten Magensäuresekretion
 - Hemmung der Pepsinsekretion
 - Hemmung der Gastrinsekretion
 - Reduktion der Splanchnikusdurchblutung um ca. 28 % bei einer Somatostatindosis von 250 $\mu\text{g}/\text{Stunde}$.

- b) zur Prophylaxe von postoperativen Komplikationen nach Pankreaschirurgie sowie zur Hemmung der Sekretion postoperativer Pankreas- und oberer Dünndarmfisteln
- Hemmung der endokrinen Pankreassekretion



Die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels durch Somatostatin (siehe Abschnitt 4.8) ist durch die Hemmung der endokrinen Pankreassekretion (Glucagon, Insulin) bedingt. Die Empfindlichkeit der Glucagon produzierenden A-Zellen ist anfangs gegenüber dem Somatostatin um ein Vielfaches größer als die der Insulin produzierenden B-Zellen, was zu einem initialen Blutzuckerabfall führen kann. Durch die später einsetzende starke Hemmung der Insulinsekretion kann es danach zu einem Blutzuckeranstieg kommen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurde unter Somatostatinbehandlung eine Verringerung der hepatischen Clearance für Indocyaningrün, der metabolischen Aktivität der Leber, beobachtet. Hinsichtlich des Somatostatineinflusses auf die Leberdurchblutung liegen widersprüchliche Ergebnisse vor.

Durch die Stimulation der ADH-Sekretion durch Somatostatin kann es zur Verringerung des Urinvolumens und zu einem Anstieg der Osmolalität des Urins kommen (siehe Abschnitt 4.8).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Somatostatin-Infusion wurden mittels Radioimmunoassay folgende Plasmahalbwertszeiten ermittelt:

Normalpersonen	1,1-3,0 min
Patienten mit chronischer Lebererkrankung	1,2-4,8 min
Patienten mit Niereninsuffizienz	2,6-4,9 min

Aufgrund der sehr kurzen Plasmahalbwertszeit muss Somatostatin als Dauerinfusion verabreicht werden.

Art und Ort des Abbaus von Somatostatin sind nicht genau bekannt. Der Abbau erfolgt wahrscheinlich durch Endopeptidasen im Plasma, in den Nieren und in der Leber.

Sonstige Hinweise

Wegen der kurzen Halbwertszeit von Somatostatin sollte die Infusion möglichst nicht länger als 1 Minute unterbrochen werden, da durch einen möglichen Rebound-Effekt der Therapieerfolg verzögert und die erforderliche Behandlungsdauer verlängert sein kann. Der Infusionswechsel hat schnell zu erfolgen, um einen konstanten Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität an verschiedenen Tierspezies ergaben LD₅₀-Werte bei i.v. Applikation zwischen 10 mg/kg und 35 mg/kg KG (siehe Abschnitt 4.9).

Chronische Toxizität

Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an verschiedenen Tierspezies (Nager und Nichtnager) ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Somatostatin wurde nicht bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Als körpereigener Stoff ist Somatostatin in therapeutischen Konzentrationen diesbezüglich unverdächtig.

Langzeituntersuchungen auf ein tumor erzeugendes Potenzial am Tier liegen nicht vor.

Reproduktionstoxikologie

Somatostatin ist hinsichtlich der Reproduktionstoxizität nicht ausreichend untersucht.

Bei trächtigen Mäusen (Dosierung 10.000 µg/kg KG) wurden keine teratogenen Wirkungen gefunden. Aufgrund vielfältiger Hemmwirkungen von Somatostatin ist jedoch eine Gabe während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Somatostatin und Glucose- oder Fructoselösungen sollten nicht gemischt werden, da hierbei die Möglichkeit einer Maillard-Reaktion zwischen dem reduzierenden Zucker und den Aminosäuren besteht.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Ampulle: 3 Jahre

Zubereitete Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 4 Tage bei 25 °C gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Injektions- bzw. Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn die Injektions- bzw. Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C dauern soll, es sei denn, die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen (Glastyp I)

Packungen mit 1 Ampulle und 5 Ampullen mit je 3,53-3,85 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung siehe Abschnitt 4.2.

Aussehen der gebrauchsfertigen Lösung: klare, farblose Lösung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

34944.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
10. Oktober 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

13. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig