RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Octreotide Pfizer 0,05 mg/1 ml 50 microgrammi/1 mlSoluzione Iniettabile

Octreotide Pfizer 0,1 mg/1 ml 100 microgrammi/1 mlSoluzione Iniettabile

OctreotideHospira 0,2 mg/ml 500 microgrammi/1 mlSoluzione Iniettabile

OctreotideHospira0,5 mg/1 ml 200 microgrammi/mlSoluzione Iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Octreotide Pfizer 0,05 mg/1 ml 50 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 0,05 mg50 microgrammidi octreotidecome octreotideacetato

Octreotide Pfizer 0,1 mg/1 ml 100 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Ogniml di soluzione iniettabile contiene 0,1 mg100 microgrammidi octreotidecome octreotideacetato

OctreotideHospira0,5 mg/1 ml 500 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Ogni mldi soluzione iniettabile contiene 0,5 mg500 microgrammidi octreotidecome octreotideacetato

OctreotideHospira 0,2 mg/ml 200 microgrammi/mlsoluzione iniettabile

Ogni mldi soluzione iniettabile contiene 0,2 mg 200 microgrammidi octreotide come octreotide acetato

Octreotide Pfizer soluzionie iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 ml di soluzione (cioè, è essenzialmente “privo di sodio”).

Per l’elenco degli eccipienti,vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Trasparente, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1

4.1 Indicazioni terapeutiche

Controllo sintomatico e riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e IGF-1 in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllati con terapia chirurgica o radioterapia.OctreotideHospira è anche indicata nei pazienti acromegalici nei quali l'intervento chirurgico sia controindicato o comunque non accettato o in attesa che la radioterapia raggiunga la massima efficacia.

Trattamento dei sintomi associati a tumori endocrini funzionanti gastro-entero-pancreatici (GEP) come tumori carcinoidi con caratteristiche della sindrome dacarcinoide (vedere paragrafo 5.1).

Octreotide Pfizer non è una terapia antitumorale e non è curativa in questi pazienti.

Prevenzione delle complicazioni conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas.

Trattamento d'urgenza per bloccare l'emorragia e proteggere dal risanguinamento causati da varici gastro-esofagee in pazienti cirrotici. OctreotideHospira è da utilizzarsi in associazione con uno specifico trattamento come la scleroterapia endoscopica.

Trattamento di adenomi ipofisari secernenti TSH:
• quando la secrezione non si normalizza dopo chirurgia e/o radioterapia;
• in pazienti in cui la chirurgia non è appropriata;
• in pazienti irradiati, fino a quando la radioterapia raggiunga l'efficacia..

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Acromegalia
Iniziare con Octreotide Pfizer 0,05 - 0,1 mg ogni 8 o 12 ore per via sottocutanea. Eventuali variazioni posologiche devono essere stabilite in base a controlli mensili delle concentrazioni plasmatiche di GH e IGF-1 (valore di riferimento: GH < 2,5 ng/mL; IGF-1 nel range di normalità), della sintomatologia clinica e della tollerabilità. Nella maggioranza dei pazienti la dose ottimale giornaliera è 0,3 mg. Non deve essere superata la dose massima di 1,5 mg al giorno. Nei pazienti con dose stabile di OctreotideHospira, i controlli di GH devono essere effettuati ogni 6 mesi .

Se entro 3 mesi dall'inizio del trattamento con OctreotideHospira non si ottiene una consistente riduzione dei livelli di GH e un miglioramento dei sintomi clinici, la terapia deve essere sospesa.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

2

Tumori endocrini gastro-entero-pancreatici
Iniziare con Octreotide Pfizer 0,05 mg una o due volte al giorno per via sottocutanea.
Sulla base della risposta clinica, effetto sui livelli di ormoni prodotti dal tumore (in caso di tumori carcinoidi, delle concentrazioni urinarie di acido 5-idrossiindolacetico) e della tollerabilità il dosaggio
può essere gradualmente aumentato a 0,1 – 0,2 mg 3 volte al giorno. In alcuni casi eccezionali è necessario ricorrere a dosaggi superiori. Le dosi di mantenimento devono essere adattate al singolo paziente.

Nei tumori carcinoidi la terapia deve essere interrotta se non si è ottenuto un beneficio entro 1 settimana dall'inizio del trattamento con OctreotideHospira alla massima dose tollerata.

Complicazioni conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas
0,1 mg 3 volte al giorno per via sottocutanea per 7 giorni consecutivi, iniziando il giorno dell'intervento almeno 1 ora prima della laparotomia.

Emorragie da varici gastro-esofagee
25 microgrammi/ora in infusione endovenosa (i.v.) continua per 5 giorni.
Octreotide Pfizer può essere somministrata diluita in soluzione fisiologica.
Nei pazienti cirrotici con emorragie da varici gastro-esofagee, Octreotide Pfizer è stata ben tollerata in infusione endovenosa continua fino a 50 microgrammi/ora per 5 giorni.

Trattamento di adenomi ipofisari secernenti TSH
Il dosaggio generalmente più efficace è di 100 microgrammi tre volte al giorno per iniezione sottocutanea. La dose può essere regolata in base alle risposte del TSH e degli ormoni tiroidei. Saranno necessari almeno 5 giorni di trattamento per valutare l'efficacia.

Uso nei pazienti anziani
Non vi è alcuna evidenza di ridotta tollerabilità o necessità di modificare la posologia nei pazienti anziani trattati con OctreotideHospira.

Uso nei bambini
L'esperienza nell'uso di OctreotideHospira nei bambini è limitata.

Uso nei pazienti con funzionalità epatica compromessa
In pazienti con cirrosi epatica, l'emivita del farmaco può essere aumentata, rendendo necessario un aggiustamento del dosaggio di mantenimento.
Uso nei pazienti con funzionalità renale compromessa
La compromissione della funzionalità renale non ha influenzato l'esposizione totale (AUC) per l'octreotide somministrato per via sottocutanea, quindi non è necessario un aggiustamento della dose di Octreotide Pfizer.

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

3

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Poichè i tumori ipofisari GH-secernenti possono talvolta espandersi causando serie complicazioni (ad esempio alterazioni del campo visivo), è essenziale un attento monitoraggio di tutti i pazienti. In caso di espansione del tumore deve essere valutata la possibilità di procedure alternative.

In pazienti femmine acromegaliche, i benefici terapeutici di una riduzione dei livelli dell'ormone della crescita (GH) e la normalizzazione del fattore di crescita 1insulino-simile (IGF-1) possono potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti in età fertile devono essere informate di utilizzare, se necessario, durante il trattamento con octreotide un'adeguata contraccezione (vedere anche paragrafo 4.6).

Nei pazienti in trattamento prolungato con octreotide deve essere controllata la funzione tiroidea.
Durante la terapia con octreotide deve essere controllata la funzione epatica.

Eventi correlati all'apparato cardiovascolare

Sono stati riportati casi comuni di bradicardia. Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di farmaci quali beta-bloccanti, calcio antagonisti, o agenti per il controllo del bilancio idro-elettrolitico (vedere paragrafo 4.5).

Colecisti ed eventi correlati

L'octreotide inibisce la secrezione di colecistochinina, determinando una ridotta contrattilità della colecisti e un aumento del rischio di formazione di fango e calcoli. L'incidenza di formazione di calcoli biliari è stimata essere tra il 15 - 30%. L'incidenza nella popolazione generale è di circa il 5 - 20%. Un controllo ecografico della colecisti è comunque raccomandato sia prima che a intervalli di 6-12 mesi durante il trattamento con OctreotideHospira. Se presenti, i calcoli biliari sono generalmente asintomatici; nel caso fossero sintomatici, possono essere trattati tramite dissoluzione con acidi biliari o con intervento chirurgico.

Tumori endocrini gastroenteropancreatici (GEP)

Durante il trattamento dei tumori endocrini GEP, ci possono essere rari casi di improvvisa perdita del controllo dei sintomi con una recrudescenza di sintomi gravi. Se il trattamento viene interrotto, i sintomi possono peggiorare o ripresentarsi.

Metabolismo glucidico

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4

Per l'azione inibitoria sull'ormone della crescita, sul glucagone e sul rilascio di insulina, OctreotideHospira può influenzare la regolazione del metabolismo del glucosio. La tolleranza glucidica postprandiale può essere alterata e, in alcuni casi, può essere indotto uno stato di iperglicemia persistente come conseguenza della somministrazione cronica del farmaco. E' stata riportata anche ipoglicemia.

Nei pazienti con insulinoma, poichèoctreotideha una maggiore potenza relativa di inibizione della secrezione dell'ormone della crescita e di glucagone rispetto all'insulina e poichè la durata dell'effetto inibitorio sull'insulina è minore, octreotide potrebbe aumentare la severità e prolungare la durata dell'ipoglicemia. Questi pazienti devono essere controllati attentamente durante l'inizio della terapia con OctreotideHospira e ad ogni variazione del dosaggio. Variazioni eccessive della glicemia possono essere controllate somministrando dosi minori ad intervalli più brevi.

In caso di diabete mellito insulino-dipendente di Tipo I, il fabbisogno insulinico potrebbe essere ridotto dalla somministrazione di OctreotideHospira. Nei pazienti non diabetici e nei pazienti con diabete di Tipo II con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di OctreotideHospira potrebbe provocare un aumento della glicemia post-prandiale. Si raccomanda dunque di monitorare la tolleranza glucidica e la terapia antidiabetica.

Varici esofagee

I livelli glicemici devono essere attentamente controllati poiché, a seguito di episodi emorragici dovuti a varici esofagee, potrebbe aumentare il rischio che si sviluppi diabete insulino dipendente o che si debba modificare il fabbisogno di insulina nei pazienti con diabete pre-esistente.

Reazioni locali nella sede di iniezione

In uno studio di tossicità a 52 settimane nei ratti, principalmente di sesso maschile, sono stati osservati sarcomi nella sede di iniezione sottocutanea solo alla dose più alta (circa 8 volte la dose massima nell'uomo basata sull'area della superficie corporea). Non si sono verificate lesioni iperplastiche o neoplastiche nella sede di iniezione sottocutanea in uno studio di tossicità a 52 settimane nel cane. Non ci sono state segnalazioni di formazione di tumore nelle sedi di iniezione nei pazienti trattati con OctreotideHospira fino a 15 anni. Al momento tutte le informazioni disponibili indicano che le evidenze osservate nel ratto sono specie specifiche e non sono di rilievo per l'uso del farmaco nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).
Nutrizione

In alcuni pazienti octreotide può alterare l'assorbimento dei grassi presenti nella dieta.
In alcuni pazienti in trattamento con octreotide si è osservato una diminuzione

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5

consistente dei livelli di vitamina B12 e risultati anormali del test di Schilling. Si raccomanda di effettuare il monitoraggio dei livelli di vitamina B12 durante la terapia con OctreotideHospira in pazienti che abbiano avuto in precedenza episodi di carenza di vitamina B12.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali e altre forme di interazione

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di farmaci quali beta-bloccanti, calcio antagonisti, o agenti per il controllo del bilancio idro-elettrolitico quando OctreotideHospira è somministrata contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina e farmaci antidiabetici quando OctreotideHospira è somministrata contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

E' stato dimostrato che octreotide riduce l'assorbimento intestinale di ciclosporina e ritarda quello di cimetidina.

La somministrazione contemporanea di octreotide e bromocriptina aumenta la biodisponibilità della bromocriptina.

Limitati dati pubblicati indicano che gli analoghi della somatostatina potrebbero diminuire la clearance metabolica di composti che notoriamente sono metabolizzati dagli enzimi del citocromoP450, a causa della soppressione dell'ormone della crescita. Poichè non si può escludere che octreotide abbia questo effetto, si deve pertanto prestare cautela nell'uso di altri farmaci prevalentemente metabolizzati dal CYP3A4 e che hanno un basso indice terapeutico (esempio chinidina, terfenadina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all’uso di octretotide in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte) e in circa un terzo dei casi i risultati della gravidanza sono sconosciuti. La maggior parte delle segnalazioni sono pervenute dopo la commercializzazione di octreotide e oltre il 50% di gravidanze esposte sono state riportate in pazienti acromegaliche. La maggior parte delle donne è stata esposta a octreotide durante il primo trimestre di gravidanza a dosi variabili da 100 a 1200 microgrammi/die di OctreotideHospira somministrata per via sottocutanea o da 10 a 40 mg/mese di OctreotideHospira LAR. In circa il 4% delle gravidanze con esito noto sono state riportate anomalie congenite. Per questi casi non è stata sospettata una relazione causale con l’octreotide.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6

Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).
Come misura precauzionale, è preferibile evitare di usare OctreotideHospira durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se l'octreotide venga escreto nel latte materno. Studi su animali hanno mostrato che l'octreotide è escreto nel latte materno. Le pazienti non devono allattare durante il trattamento con OctreotideHospira.

Fertilità

Non è noto se l'octreotide ha un effetto sulla fertilità nell'uomo. Nei maschi nati da madri trattate durante la gravidanza e l'allattamento è stato osservato un ritardo nella discesa dei testicoli. L'octreotide comunque non ha compromesso la fertilità nei ratti maschi e femmine a dosi fino a 1 mg/kg di peso corporeo al giorno (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

OctreotideHospira non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati ad usare cautela quando guidano o usano macchinari se manifestano capogiri, astenia/affaticamento o mal di testa durante il trattamento con OctreotideHospira.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequentemente riportate durante la terapia con octreotide comprendono disturbi gastrointestinali, disturbi del sistema nervoso, disturbi epatobiliari e disturbi del metabolismo e della nutrizione.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante gli studi clinici con octreotide sono state diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, mal di testa, colelitiasi, iperglicemia e stipsi. Altre reazioni avverse riportate comunemente sono state capogiri, dolore localizzato, fango biliare, disfunzione tiroidea (ad esempio diminuzione dell'ormone tireotropo [TSH], diminuzione del T4 totale e del T4 libero), feci molli, alterata tolleranza al glucosio, vomito, astenia e ipoglicemia.
Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate nella Tabella 1, sono state raccolte durante gli studi clinici con octreotide:
Le reazioni avverse al farmaco (Tabella 1) sono elencate secondo la categoria di frequenza, riportando per prima la reazione più frequente, usando la seguente

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7

convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000) molto raro (<1/10.000), comprese le segnalazioni isolate. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici

Patologiegastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza.
Comune:	Dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, feci chiare.
Patologie del sistemanervoso	
Molto comune:	Mal di testa.
Comune:	Capogiri.
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, disfunzione tiroidea (ad esempio diminuzione del TSH, diminuzione del T4 totale e del T4 libero).
Patologieepatobiliari	
Molto commune:	Colelitiasi.
Comune:	Colecisitite, fangobiliare, iperbilirubinemia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Iperglicemia.
Comune:	Ipoglicemia, alterata tolleranza al glucosio, anoressia.
Non comune:	Disidratazione.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazione nella sede di iniezione.
Comune:	Astenia.
Esamidiagnostici	
Comune:	Aumento dei livelli di transaminasi.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Prurito, rash, alopecia.
Patologierespiratorie	
Comune:	Dispnea.
Patologiecardiache	
Comune:	Bradicardia.
Non comune:	Tachicardia.

Post-marketing

Le reazioni avverse al farmaco riportate spontaneamente, presentate nella Tabella 2 sono state segnalate su base volontaria e non è sempre possibile determinare in modo affidabile la frequenza o una relazione causale con l'esposizione al farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

8
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2 Reazioni avverse al farmaco provenienti da segnalazioni spontanee

Disturbi del sistemaimmunitario Anafilassi, reazioni da allergia/ipersensibilità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Orticaria
Patologieepatobiliari Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico.
Patologiecardiache Aritmia.
Esamidiagnostici Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di gamma glutamiltransferasi.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali
In rari casi gli eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale possono presentare le caratteristiche di un'occlusione intestinale acuta, con progressiva distensione addominale, grave dolore in sede epigastrica, dolorabilità addominale e reazione di difesa addominale.

La frequenza degli eventi avversi gastrointestinali è nota diminuire nel tempo con la continuazione del trattamento.

La comparsa di effetti indesiderati gastrointestinali può essere ridotta somministrando OctreotideHospira per via sottocutanea lontano dai pasti, cioè effettuando l'iniezione nell'intervallo fra un pasto e l'altro o al momento di coricarsi.

Reazioni nella sede di iniezione
Dolore o una sensazione di puntura, formicolio o bruciore nella sede dell'iniezione sottocutanea, con arrossamento e gonfiore, raramente durano più di 15 minuti. I disturbi locali possono essere ridotti effettuando l'iniezione una volta che la soluzione abbia raggiunto la temperatura ambiente, o riducendo il volume da iniettare con l'uso di una formulazione più concentrata.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Anche se l'escrezione misurata dei grassi fecali può risultare aumentata, non c'è tuttavia ad oggi evidenza che il trattamento a lungo termine con octreotide abbia causato un deficit nutrizionale da malassorbimento.
Enzimi pancreatici
In casi molto rari è stata riportata pancreatite acuta entro le prime ore o i primi giorni di trattamento con OctreotideHospira per via sottocutanea che si è risolta

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

con la sospensione del farmaco. Inoltre, è stata riportata pancreatite indotta da colelitiasi nei pazienti in trattamento a lungo termine con OctreotideHospira per via sottocutanea.

Patologie cardiache
Sia in pazienti con acromegalia sia in pazienti con sindrome carcinoide sono state osservate alterazioni elettrocardiografiche come prolungamento del QT, deviazione assiale, ripolarizzazione precoce, basso voltaggio, transizione R/S, progressione precoce dell'onda R e alterazioni non specifiche dell'onda ST-T. Non è stata stabilita la relazione tra questi eventi e il trattamento con octreotide acetato in quanto molti di questi pazienti presentano malattie cardiache sottostanti (vedereparagrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

E stato riportato un numero limitato di casi di sovradosaggio accidentale dioctreotide negli adulti e bambini. Negli adulti, le dosi variavano tra 2.400 a 6.000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (100-250 microgrammi/ora) o per via sottocutanea (1.500 microgrammi tre volte al giorno). Gli eventi avversi riportati sono stati aritmia, ipotensione, arresto cardiaco, ipossia cerebrale, pancreatite, steatosi epatica, diarrea, debolezza, letargia, perdita del peso, epatomegalia e acidosi lattica.

Nei bambini, le dosi variavano da50 a 3.000 microgrammi/die, somministrati come infusione continua (2,1-500 microgrammi/ora) o per via sottocutanea (50-100 microgrammi). L'unico evento avverso riportato è stato iperglicemia lieve.

Non sono stati segnalati eventi avversi inattesi in pazienti con cancro in trattamento con octreotide a dosi da 3.000 a 30.000 microgrammi/die somministrati in dosi refratte per via sottocutanea.
Il trattamento in caso di sovradosaggio è di tipo sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Somatostatina e analoghi,

Codice ATC: H01CB02

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

10

Octreotide è un octapeptide sintetico, analogo strutturale della somatostatina naturale con attività farmacologica del tutto simile ma con durata d'azione notevolmente più lunga. Inibisce l'aumento patologico della secrezione dell'ormone della crescita (GH) e di peptidi e serotonina prodotti nel sistema endocrino gastro-entero pancreatico (GEP). Negli animali, l'octreotide si è dimostrato un inibitore di GH, glucacone e del rilascio di insulina più potente della somatostatina, con una selettività più spiccata per la soppressione di GH e glucagone.

In volontari sani è stato dimostrato che octreotide, inibisce:

• il rilascio di GH indotto da arginina, esercizio fisico e ipoglicemia indotta da insulina,

• il rilascio post-prandiale di insulina, glucagone, gastrina, altri peptidi del sistema endocrino GEP e il rilascio di insulina e glucacone indotto da arginina,

• il rilascio di TSH (ormone tireotropo) indotto dall'ormone TRH (ormone che libera la tireotropina).

A differenza della somatostatina, octreotide è più potente nell'inibire la secrezione di GH, rispetto all'insulina; la sua somministrazione non è seguita da ipersecrezione rebound di ormoni (ad es. GH in pazienti con acromegalia).

Nei pazienti con acromegalia, octreotideabbassa i livelli plasmatici di GH e di IGF-1. Una riduzione di GH di circa 50% o più si manifesta fino nel 90% dei pazienti e la riduzione di GH sierico, a valori <5 ng/mL, può essere ottenuta in circa la metà dei casi. Nella maggior parte dei pazienti, octreotide riduce notevolmente i sintomi clinici della malattia, come cefalea, edema della cute e dei tessuti molli, iperidrosi, artralgia, parestesia. In pazienti con un adenoma ipofisario di grandi dimensioni, il trattamento con octreotide può portare ad una diminuzione della massa tumorale.

Nei pazienti con tumori funzionanti del sistema endocrino gastro-entero-pancreatico, il trattamento con octreotide, a causa dei suoi effetti endocrini diversi, modifica un certo numero di sintomi clinici. Un miglioramento clinico e un beneficio sintomatico si manifestano in pazienti che mostrano ancorasintomi attribuiti al loro tumore, nonostante precedenti terapie, che possono includere la chirurgia, l'embolizzazione dell'arteria epatica e varie chemioterapie (ad es.: a base di streptozocina e 5-fluorouracile).

Gli effetti di octreotidenei differenti tipi di tumore sono i seguenti:

<u>Tumori carcinoidi</u>

La somministrazione di octreotide può determinare il miglioramento dei sintomi particolarmente di vampate di calore e diarrea. In molti casi, questo fatto è accompagnato da abbassamento della serotonina plasmatica e da diminuzione dell'escrezione urinaria di acido 5-idrossindolacetico.

<u>VIPomi</u>

Le caratteristiche biochimiche di questi tumori consistono nella iperproduzione di peptide intestinale vasoattivo (VIP). Nella maggior parte dei casi, la

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

11

somministrazione di octreotidedetermina un’attenuazione della tipica diarrea secretoria grave caratteristica di questa condizione, con conseguente miglioramento nella qualità della vita. Ciò si accompagna ad un miglioramento delle anormalità elettrolitiche associate, come ad esempio l’ipokaliemia, consentendo la sospensione della nutrizione fluida elettrolitica enterale e parenterale. In alcuni pazienti la tomografia computerizzata evidenzia una diminuzione o l’arresto della progressione del tumore, o addirittura la sua riduzione, in particolare delle metastasi epatiche. Il miglioramento clinico è accompagnato di solito dalla riduzione plasmatica dei livelli VIP, che possono raggiungere i valori normali.

Glucagonomi

La somministrazione di octreotidedetermina nella maggior parte dei casi un sostanziale miglioramento del rashnecrolitico migratorio che è caratteristico di questa condizione. L’effetto di octreotidesulle condizioni del diabete mellito di grado lieve che spesso si verifica non è marcato e, in genere, non dà luogo alla diminuzione delle dosi di insulina o agenti ipoglicemizzanti orali. Octreotidedetermina il miglioramento della diarrea, e quindi aumenti di peso, nei pazienti affetti da questa condizione. Sebbene la somministrazione di octreotideconduca spesso ad una riduzione immediata nei livelli di glucagone plasmatico, questa diminuzione non viene generalmente mantenuta per un periodo di somministrazione prolungato, nonostante il continuo miglioramento sintomatico.

Gastrinomi/Sindrome di Zollinger-Ellison

La terapia con inibitori della pompa protonica o inibitori dei recettori H2 generalmente controlla l’ipersecrezione di acido gastrico. Tuttavia, la diarrea, che è anche un sintomo dominante, può non risultare adeguatamente alleviato dagli inibitori della pompa protonica o dagli inibitori dei recettori H2. Octreotidepuò aiutare a ridurre ulteriormente l’ipersecrezione di acido gastrico e a migliorare i sintomi, compresa la diarrea, con la soppressione degli elevati livelli di gastrina in alcuni pazienti.

Insulinomi

La somministrazione di octreotideproduce una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina immunoreattiva che comunque potrebbe essere di breve durata (di circa 2 ore). Nei pazienti con tumori operabili,octreotideaiuta a ristabilire e mantenere la normoglicemia a livelli pre-operatori. Nei pazienti con tumori benigni o maligni inoperabili, può essere migliorato il controllo glicemico anche senza sostenuta riduzione concomitante dei livelli di insulina circolante.

Complicanze conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas

Nei pazienti sottoposti ad interventi chirurgici a livello del pancreas, la somministrazione di OctreotideHospira peri e post-operatoria riduce l'incidenza delle tipiche complicanze post-operatorie (ad es. fistole pancreatiche, ascesso e successiva sepsi, pancreatite acuta postoperatoria).

Emorragia da varici gastro-esofagee

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

12

Nei pazienti con emorragia da varici gastro-esofagee dovute a cirrosi sottostante, la somministrazione di octreotide in combinazione con specifici trattamenti (ad es. terapia sclerosante) è associata ad un miglior controllo dell'emorragia e del risanguinamento precoce, ad una riduzione della necessità di trasfusione, e al miglioramento della sopravvivenza al 5°giorno. Sebbene non sia completamente conosciuta la precisa modalità di azione di octreotidesi può affermare che octreotideriduce il flusso sanguigno splancnico attraverso l'inibizione degli ormoni vasoattivi (ad es. VIP, glucagone).

Trattamento di adenomi ipofisari secernenti TSH

Gli effetti del trattamento con octreotide sono stati prospetticamente osservati in 21 pazienti e raggruppati con una serie di 37 casi pubblicati. Tra i 42 pazienti con dati biochimici valutabili, l'81% dei pazienti (n = 34) ha avuto risultati soddisfacenti (riduzione di almeno il 50% del TSH e sostanziale riduzione degli ormoni tiroidei), mentre il 67% (n=28) ha avuto normalizzazioni di TSH e ormoni tiroidei. In questi pazienti, la risposta è stata mantenuta per tutta la durata del trattamento (fino a 61 mesi, media di 15,7 mesi).

Per quanto riguarda i sintomi clinici, è stato riportato un netto miglioramento in 19 su 32 pazienti con ipertiroidismo clinico. E' stata osservata una riduzione del volume tumorale superiore al 20% in 11 casi (41%) con una riduzione superiore al 50% in 4 casi (15%). La riduzione più precoce è stata segnalata dopo 14 giorni di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazionesottocutanea, octreotideè assorbitarapidamente e completamente. La massima concentrazione plasmatica viene raggiuntaentro30 minuti.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di0,27 l/kg e la clearance totale è di 160 ml/min. Il legame con le proteine plasmatiche è di circa il 65%. La quantità di octreotide legata ai globuli rossi è trascurabile.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione dopo somministrazionesottocutaneaè di 100 minuti.Doposomministrazioneendovenosal'eliminazione è bifasica, con emivita rispettivamente di 10 e 90 minuti. La maggior parte del peptide è eliminata attraverso lefeci,mentre approssimativamente il 32% è escreto immodificato attraverso le urine.

Speciali categorie di pazienti

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

13

La funzionalità renale compromessa non ha influenzato l'esposizione totale ad octreotide (AUC) somministrato come iniezione sottocutanea.

La capacità di eliminazione potrebbe essere ridotta nei pazienti con cirrosi epatica, ma non nei pazienti con steatosi epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi su animali di tossicità acuta e a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, e tossicità riproduttiva non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo.

Studi sulla riproduzione negli animali non hanno rivelato evidenze di effetti teratogeni, embrio/fetali o altri effetti sulla riproduzione dovuti a octreotide somministrata per via parenterale a dosi fino a 1 mg/kg/die. Qualche ritardo osservato nella crescita fisiologica della prole di ratto è stato transitorio ed attribuibile all'inibizione del GH dovuta a un'eccessiva attività farmacodinamica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati condotti studi specifici nei ratti giovani. Negli studi sullo sviluppo pre-e post-natale, sono state osservate una crescita ed una maturazione ridotte nella prole F1 di madri che avevano ricevuto octreotide durante tutta la gravidanza e l'allattamento. Nella prole di sesso maschile F1 è stato osservato un ritardo nella discesa dei testicoli ma la fertilità di questi cuccioli maschi F1 è rimasta normale. Dunque, gli effetti sono stati transitori e considerati una conseguenza dell'inibizione GH.

Cancerogenicità/tossicità cronica

Nei ratti trattati con octreotide acetato a dosi giornaliere fino a 1,25 mg / kg di peso corporeo, sono stati osservati fibrosarcomi, prevalentemente in un numero di animali maschi, nella sede di iniezionedopo 52, 104 e 113/116 settimane. I tumori locali si sono verificati anche nei ratti di controllo ma lo sviluppo di questi tumori è stato attribuito a fibroplasia irregolare prodotta dagli effetti irritanti prolungati nelle sedi di iniezione, rafforzati dal veicolo acido lattico/mannitolo. Questa reazione tissutale non specifica sembrava essere particolare per i ratti. Le lesioni neoplastiche non sono state osservate sia nei topi trattati con iniezioni sottocute quotidiane di octreotide a dosi fino a 2 mg/kg per 98 settimane, o nei cani trattati con iniezioni sottocute giornaliere di dosi di farmaco per 52 settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale (per regolare il pH)

Sodio acetato triidrato (per regolare il pH)

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

14

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili.

Octreotide Pfizer 0,2 mg/ml 200 microgrammi/mlsoluzione iniettabile contiene anche fenolo come conservante.

6.2 Incompatibilità

Octreotide acetatonon è stabile in soluzioni nutrizionali parenterali (TPN).

Questo medicinale non deve essere miscelato insieme ad altri medicinali ad eccezione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di Validità

Octreotide Pfizer 0,05 mg/1 ml 50 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile
Octreotide Pfizer 0,1 mg/1 ml 100 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile
Prodotto medicinale nella sua confezione integra: 3anni
Validità del prodotto dopo prima apertura: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente ed eventuali residui del prodotto devono essere scartati.

OctreotideHospira 0,5 mg/1 ml 500 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile
Prodotto medicinale nella sua confezione integra: 2 anni

Validità del prodotto dopo prima apertura: il prodotto deve essere utilizzato immediatamente ed eventuali residui del prodotto devono essere scartati.

Octreotide Pfizer 0,2 mg/ml 200 microgrammi/mlsoluzione iniettabile
Prodotto medicinale nella sua confezione integra: 2 anni
I flaconcini aperti possono essere conservati per 2 settimane al di sotto di 25°C per l'uso quotidiano. Per prevenire la contaminazione, si raccomanda che il tappo di gomma del flaconcino sia perforato un massimo di 10 volte.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

15

6.4 Precauzioni particolariper la conservazione

Octreotide Pfizer 0,05 mg/1 ml 50 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Octreotide Pfizer 0,1 mg/1 ml 100 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Octreotide Pfizer 0,5 mg/1 ml 500 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

OctreotideHospira 0,2 mg/ml 200 microgrammi/mlsoluzione iniettabile

Medicinale nel suo confezionamento originale: conservare in frigorifero tra 2°C e 8ºC.

Non congelare. Conservare il flaconcino nella scatola per proteggerlo dalla luce.

Per le modalità di conservazione dopo diluizione del medicinale: consultare il paragrafo 6.6.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Octreotide Pfizer 0,05 mg/1 ml 50 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Octreotide Pfizer 0,1 mg/1 ml 100 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Octreotide Pfizer 0,5 mg/1 ml 500 microgrammi/1 mlsoluzione iniettabile

Flaconcini di vetro Tipo I colore ambra per iniettabili da 2 ml Tipo I con tappo di gomma con rivestimento di teflon interno, sigillo di alluminio e cappuccio di plastica flip-off contenente 1 ml di Octreotide Pfizer soluzione iniettabile.

Confezione da 5 flaconi contenenti 1 ml di soluzione iniettabile.

Octreotide Pfizer 0,2 mg/ml 200 microgrammi/mlsoluzione iniettabile

Flaconi di vetro Tipo I colore ambra per iniettabili da 5 ml Tipo I con tappo di gomma con rivestimento di teflon interno, sigillo di alluminio e cappuccio di plastica flip-off contenente 5 ml di Octreotide Pfizer soluzione iniettabile.

Confezione da 1 flacone contenente 5 ml di soluzione iniettabile.

E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino contiene una soluzione trasparente e incolore senza particelle estranee.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018

Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

16

Flaconcini monodose (0,05 mg/1 ml50 microgrammi/1 ml, 0,1 mg/1 ml100 microgrammi/1 ml, 0,5 mg/1 ml500 microgrammi/1 ml) sono solo monouso.

Iniezione sottocutanea
I pazienti per procedere con l'iniezione autonomamente devono ricevere istruzioni precise da parte del medico o dall'infermiere.
Per ridurre il rischio di dolore alla sede di iniezione lasciare che la soluzione raggiunga la temperaturaambiente prima dell'iniezione.
Evitare iniezioni multiple con intervalli di tempo breve tra di loro nella stessa zona.
Per evitare la contaminazione il tappo dei flaconcini multidose(0,2 mg/ml200 microgrammi/ml) non deve essere perforato più di 10 volte

Infusione endovenosa
Prima della somministrazione la soluzione deve essere controllata per la presenza di particelle o variazioni di colore.
Le soluzioni diluite di OctreotideHospira (octreotide acetato) in soluzione iniettabile di cloruro di sodio 0,9% e conservate in sacche di PVC o in siringhe di polipropilene sono fisicamente e chimicamente stabili per sette giorni al di sotto dei 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita dovrebbe preferibilmente essere usata immediatamente. Se la soluzione non viene usata immediatamente, la conservazione prima dell'uso è sotto la responsabilità dell'operatore e normalmente può essere conservata per non più di 24 ore tra 2°C e 8°C a meno che la diluizione avvenga in condizioni di asepsi validate. Prima della somministrazione la soluzione deve essere riportata a temperatura ambiente.

Quando OctreotideHospira deve essere somministrata per infusione endovenosa, il contenuto di un flaconcino da 0,5 mg deve essere disciolto in 60 ml di soluzione fisiologica e la soluzione risultante deve essere somministrata mediante l'uso di una pompa per infusione. Questa procedura deve essere ripetuta con la frequenza necessaria per la durata prescritta del trattamento. OctreotideHospira è stato anche infuso a concentrazioni più basse.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati devono essere smaltiti inconformità alla normativa locale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

17

Via Isonzo, 71
04100 Latina
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 038113015 - Octreotide Pfizer 0,05 mg/1 ml Soluzione Iniettabile – 5 flaconcini monouso

A.I.C.n. 038113027 - Octreotide Pfizer 0,1 mg/1 ml Soluzione Iniettabile – 5 flaconcini monouso

A.I.C.n. 038113039 - Octreotide Pfizer 0,2 mg/ml Soluzione Iniettabile – 1 flaconcino multiuso

A.I.C.n. 038113041 - Octreotide Pfizer 0,5 mg/1 ml Soluzione Iniettabile – 5 flaconicini monouso

9. DATA DELLAPRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

07.08

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/04/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

18