

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sandostatina 50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione  
Sandostatina 100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione  
Sandostatina 500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 1 ml contiene 50 microgrammi di octreotide (come octreotide acetato)  
Una fiala da 1 ml contiene 100 microgrammi di octreotide (come octreotide acetato)  
Una fiala da 1 ml contiene 500 microgrammi di octreotide (come octreotide acetato)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/infusione  
La soluzione è limpida ed incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 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. Sandostatina 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 del carcinoide (vedere paragrafo 5.1).

Sandostatina 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. Sandostatina 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 Sandostatina 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 Sandostatina, i controlli di GH e IGF-1 devono essere effettuati ogni 6 mesi.

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

#### *Tumori endocrini gastro-entero-pancreatici*

Iniziare con Sandostatina 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 Sandostatina 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. Sandostatina può essere somministrata diluita in soluzione fisiologica.

Nei pazienti cirrotici con emorragie da varici gastro-esofagee, Sandostatina è stata ben tollerata in infusione endovenosa continua fino a 50 microgrammi/ora per 5 giorni (vedere paragrafo 4.9).

#### *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 Sandostatina.

#### *Uso nei bambini*

L'esperienza nell'uso di Sandostatina 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 Sandostatina.

#### Modo di somministrazione

Sandostatina può essere somministrata direttamente con una iniezione sottocutanea (s.c.) o con una infusione endovenosa dopo la diluizione. Per ulteriori istruzioni sulla manipolazione e sulle istruzioni per la diluizione del medicinale, fare riferimento al paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Generali

Poiché i tumori ipofisari GH-secerenti 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 1 insulino-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 cardiovascolari correlati

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).

Sono stati segnalati blocchi atrioventricolari (incluso blocco atrioventricolare completo) in pazienti trattati con alte dosi in infusione continua (100 microgrammi/ora) e in pazienti trattati con octreotide in bolo per via endovenosa (50 microgrammi in bolo seguito da 50 microgrammi/ora in infusione continua). Pertanto, la dose massima di 50 microgrammi/ora non deve essere superata (vedere paragrafo 4.2). I pazienti che ricevono alte dosi di octreotide per via endovenosa devono essere tenuti sotto attento monitoraggio cardiaco.

#### Colecisti ed eventi correlati

La colcolosi biliare è un evento molto comune durante il trattamento con Sandostatina e può essere associata a colecistite e dilatazione del dotto biliare (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, sono stati segnalati casi di colangite come complicanza della colcolosi biliare in pazienti che assumevano Sandostatina nel contesto post-marketing. Un controllo ecografico della colecisti è comunque raccomandato sia prima che a intervalli di 6 - 12 mesi durante il trattamento con Sandostatina.

#### 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

Per l'azione inibitoria sull'ormone della crescita, sul glucagone e sul rilascio di insulina, Sandostatina 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, poiché octreotide ha una maggiore potenza relativa di inibizione della secrezione dell'ormone della crescita e di glucagone rispetto all'insulina e poiché 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 Sandostatina 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 Sandostatina. Nei pazienti non diabetici e nei pazienti con diabete di Tipo II con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di Sandostatina 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 Sandostatina 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 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 Sandostatina in pazienti che abbiano avuto in precedenza episodi di carenza di vitamina B12.

#### Contenuto di sodio

Sandostatina contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per fiala, cioè è essenzialmente 'priva di sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 Sandostatina è somministrata contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina e farmaci antidiabetici quando Sandostatina 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 citocromo P450, a causa della soppressione dell'ormone della crescita. Poiché 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).

#### Uso concomitante con analoghi radioattivi della somatostatina

La somatostatina e i suoi analoghi come l'octreotide si legano in modo competitivo ai recettori della somatostatina e possono interferire con l'efficacia degli analoghi radioattivi della somatostatina. La somministrazione di Sandostatina deve essere evitata per 24 ore prima della somministrazione di lutezio (<sup>177</sup>Lu) oxodotretide, un radiofarmaco che si lega ai recettori della somatostatina.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di octreotide 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 Sandostatina somministrata per via sottocutanea o da 10 a 40 mg/mese di Sandostatina 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.

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 Sandostatina 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 Sandostatina.

#### 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**

Sandostatina 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 Sandostatina.

## 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 convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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**

|   |  |
|---|--|
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  |
| Molto comune:   | Diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza.  |
| Comune:   | Dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, feci chiare.                                       |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |  |
| Molto comune:   | Mal di testa.  |
| Comune:   | Capogiri.  |
| <b>Patologie endocrine</b>  |  |
| Comune:   | Ipotiroidismo, disturbi della tiroide (ad esempio diminuzione del TSH, diminuzione del T4 totale e del T4 libero). |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |
| Molto comune:   | Colelitiasi.   |
| Comune:   | Colecistite, sabbia biliare, iperbilirubinemia.  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |  |
| Molto comune:   | Iperglicemia.  |
| Comune:   | Ipoglicemia, alterata tolleranza al glucosio, anoressia.   |
| Non comune:   | Disidratazione.  |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  |
| Molto comune:   | Reazione nella sede di iniezione.  |
| Comune:   | Astenia.   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  |
| Comune:   | Aumento dei livelli di transaminasi.   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  |
| Comune:   | Prurito, rash, alopecia.   |
| <b>Patologie respiratorie</b>   |  |
| Comune:   | Dispnea.   |
| <b>Patologie cardiache</b>  |  |
| Comune:   | Bradycardia.   |
| Non comune:   | Tachycardia.   |

### 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.

**Tabella 2 Reazioni avverse al farmaco provenienti da segnalazioni spontanee**

|  |
|--|
| <b>Disturbi del sistema ematico e linfatico</b><br>Trombocitopenia   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b><br>Anafilassi, reazioni da allergia/ipersensibilità.   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b><br>Orticaria  |
| <b>Patologie epatobiliari</b><br>Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico. |
| <b>Patologie cardiache</b><br>Aritmia.   |
| <b>Esami diagnostici</b><br>Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di gamma glutamiltransferasi.                       |

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Colecisti ed eventi correlati*

Gli analoghi della somatostatina hanno dimostrato di inibire la contrattilità della colecisti e di diminuire la secrezione biliare, eventi che possono portare ad anomalie della colecisti o sabbia biliare. Lo sviluppo di calcoli biliari è stato riscontrato nel 15-30% dei pazienti trattati a lungo termine con Sandostatina s.c.. L'incidenza nella popolazione generale (dai 40 ai 60 anni) è del 5-20%. Se si formano calcoli biliari, di solito sono asintomatici; i calcoli sintomatici dovrebbero essere trattati o con terapia di dissoluzione con acidi biliari o con intervento chirurgico.

#### *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 Sandostatina per via sottocutanea lontano dai pasti, cioè effettuando l'iniezione nell'intervallo fra un pasto e l'altro o al momento di coricarsi.

#### *Ipersensibilità e reazioni anafilattiche*

Durante l'esperienza post-marketing sono state riscontrate ipersensibilità e reazioni allergiche. Quando questi eventi si verificano, essi interessano prevalentemente la pelle, raramente la bocca e le vie respiratorie. Sono stati segnalati casi isolati di shock anafilattico.

#### *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 Sandostatina per via sottocutanea che si è risolta con la sospensione del farmaco. Inoltre, è stata riportata pancreatite indotta da colelitiasi nei pazienti in trattamento a lungo termine con Sandostatina per via sottocutanea.

#### *Patologie cardiache*

La bradicardia è una reazione avversa comune con gli analoghi della somatostatina. 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 (vedere paragrafo 4.4).

#### *Trombocitopenia*

Durante l'esperienza post-marketing è stata riportata trombocitopenia, in particolare durante il trattamento con Sandostatina (e.v.) in pazienti con cirrosi epatica. Questa condizione è reversibile con l'interruzione del trattamento.

#### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

E' stato riportato un numero limitato di casi di sovradosaggio accidentale di Sandostatina in adulti e bambini. Negli adulti, le dosi variavano da 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 di peso, epatomegalia e acidosi lattica. Blocchi atrioventricolari (incluso blocco atrioventricolare completo) sono stati segnalati in pazienti trattati con 100 microgrammi/ora in infusione continua e/o con octreotide in bolo per via endovenosa (50 microgrammi in bolo seguito da 50 microgrammi/ora in infusione continua).

Nei bambini, le dosi variavano da 50 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 Sandostatina 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

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, glucagone 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 Sandostatina, 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 glucagone 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, Sandostatina abbassa 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, Sandostatina 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 Sandostatina può portare ad una diminuzione della massa tumorale.

Nei pazienti con tumori funzionanti del sistema endocrino gastro-entero-pancreatico, il trattamento con Sandostatina, 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 ancora sintomi 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 della Sandostatina nei differenti tipi di tumore sono i seguenti:

#### Tumori carcinoidi

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.

#### VIPomi

Le caratteristiche biochimiche di questi tumori consistono nella iperproduzione di peptide intestinale vasoattivo (VIP). Nella maggior parte dei casi, la somministrazione di Sandostatina determina 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 anomalie 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 Sandostatina determina nella maggior parte dei casi un sostanziale miglioramento del rash necrolitico migratorio che è caratteristico di questa condizione. L'effetto di Sandostatina sulle 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. Sandostatina determina il miglioramento della diarrea, e quindi aumenti di peso, nei pazienti affetti da questa condizione. Sebbene la somministrazione di Sandostatina conduca 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. Sandostatina può 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 Sandostatina produce una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina immunoreattiva che comunque potrebbe essere di breve durata (di circa 2 ore). Nei pazienti con tumori operabili, Sandostatina aiuta 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 Sandostatina 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

Nei pazienti con emorragia da varici gastro-esofagee dovute a cirrosi sottostante, la somministrazione di Sandostatina 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 Sandostatina, si può affermare che Sandostatina riduce 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 Sandostatina 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 somministrazione sottocutanea, Sandostatina è assorbita rapidamente e completamente. La massima

concentrazione plasmatica viene raggiunta entro 30 minuti.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di 0,27 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 Sandostatina legata ai globuli rossi è trascurabile.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione dopo somministrazione sottocutanea è di 100 minuti. Dopo somministrazione endovenosa l'eliminazione è bifasica, con emivita rispettivamente di 10 e 90 minuti. La maggior parte del peptide è eliminata attraverso le feci, mentre approssimativamente il 32% è escreto immodificato attraverso le urine.

### Speciali categorie di pazienti

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 sopra menzionati sono stati transitori e considerati una conseguenza dell'inibizione del 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 iniezione dopo 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 lattico

Mannitolo (E421)  
Sodio bicarbonato  
Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Octreotide acetato non è stabile nelle soluzioni di nutrizione parenterale totale (NPT).

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

Il Prodotto deve essere somministrato immediatamente dopo la somministrazione.

La soluzione diluita deve essere usata immediatamente dopo la preparazione.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (da 2°C a 8°C). Non congelare.

Le fiale devono essere conservate a una temperatura inferiore a 30°C fino a un massimo di 2 settimane.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura e diluizione, fare riferimento al paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro di tipo I con due anelli di due colori diversi e con punto di rottura facilitato incolore, contenenti una soluzione limpida ed incolore.

Sandostatina 50 microgrammi/1 ml: con un anello di colore blu e un altro di colore giallo

Sandostatina 100 microgrammi/1 ml: con un anello di colore blu e un altro di colore verde

Sandostatina 500 microgrammi/1 ml: con un anello di colore blu e un altro di colore rosa

Confezioni da tre, cinque, sei, dieci, venti e cinquanta fiale confezionate in un vassoio di cartone posto in una scatola.

Confezioni multiple di dieci confezioni, ognuna contenente tre fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Istruzioni per l'uso e la manipolazione

La fiala è intesa solo per uso singolo; devono essere aperte poco prima della somministrazione e il quantitativo non utilizzato deve essere eliminato.

### Somministrazione sottocutanea

Il personale medico o infermieristico deve istruire adeguatamente i pazienti che desiderano effettuare da soli le iniezioni sottocutanee.

Per ridurre il disagio locale, si raccomanda che la soluzione sia a temperatura ambiente prima della somministrazione. Non effettuare, in tempi ravvicinati, ripetute iniezioni in zone circoscritte.

### Somministrazione per infusione endovenosa

I prodotti per somministrazione parenterale devono essere controllati visivamente prima della somministrazione per verificare variazioni di colore e la presenza di particelle.

Nel caso di infusione endovenosa il prodotto deve essere diluito prima della somministrazione. Sandostatina (octreotide acetato) è fisicamente e chimicamente stabile per 24 ore in soluzione fisiologica salina o in soluzioni acquose sterili di destrosio (glucosio) 5%. Comunque, poiché Sandostatina può interferire con l'equilibrio del glucosio, si raccomanda di usare la soluzione fisiologica anziché quella di destrosio. Le soluzioni diluite sono fisicamente e chimicamente stabili per almeno 24 ore al di sotto di 25°C. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente. Se non immediatamente utilizzata, i tempi e le condizioni di utilizzo sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Il contenuto di una fiala da 500 microgrammi deve essere di solito disciolto in 60 ml di soluzione fisiologica salina, 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.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 3 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083120

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 5 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083017

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 6 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083132

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 10 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083144

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 20 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083157

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 50 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083169

Sandostatina "50 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 10x3 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083171

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 3 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083183

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 5 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083029

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 6 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083195

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 10 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083207

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 20 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083219

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 50 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083221

Sandostatina "100 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 10x3 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083233

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 3 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083031

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 5 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083245

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 6 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083258

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 10 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083260

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 20 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083272

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 50 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083284

Sandostatina "500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione" 10x3 fiale da 1 ml: A.I.C. n. 027083296

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Sandostatina 50 - 100 - 500 microgrammi/1 ml, soluzione iniettabile/infusione

Prima autorizzazione: 02.05.1989 / Rinnovo: 01.06.2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sandostatina LAR 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Sandostatina LAR 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Sandostatina LAR 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un flacone contiene 10 mg di octreotide (come octreotide acetato)

Un flacone contiene 20 mg di octreotide (come octreotide acetato)

Un flacone contiene 30 mg di octreotide (come octreotide acetato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per sospensione iniettabile.

Polvere: colore da bianco a bianco con sfumature giallastre.

Solvente: soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla o marrone.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento di pazienti con acromegalia in cui l'intervento chirurgico risulta inappropriato o non efficace, o in attesa che la radioterapia raggiunga la massima efficacia (vedere paragrafo 4.2).

Trattamento di pazienti con sintomi associati a tumori endocrini funzionanti gastro-entero-pancreatici come tumori carcinoidi con caratteristiche della sindrome del carcinoide (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento di pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato dell'intestino medio o con localizzazione del tumore primitivo non nota in cui sono stati esclusi i siti estranei all'intestino medio.

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

Si raccomanda di iniziare il trattamento con la somministrazione di Sandostatina LAR 20 mg ad intervalli di 4-settimane per 3 mesi. I pazienti in trattamento con Sandostatina per via sottocutanea possono iniziare il trattamento con Sandostatina LAR il giorno dopo l'ultima dose di Sandostatina per via sottocutanea. Successive modifiche del dosaggio devono basarsi sulle concentrazioni ematiche dell'ormone della crescita (GH) e del fattore di crescita insulino-simile 1/somatomedina C (IGF-1) e sulla sintomatologia clinica.

Nei pazienti nei quali, entro il periodo di 3 mesi, sia la sintomatologia clinica che i parametri biochimici (GH; IGF-1) non siano stati controllati in modo soddisfacente (concentrazioni di GH ancora superiori a 2,5 microgrammi/L), la dose può essere aumentata a 30 mg ogni 4 settimane. Se dopo 3 mesi, GH, IGF-1, e/o la sintomatologia non risultassero ancora adeguatamente controllati alla dose di 30 mg, la dose può essere aumentata a 40 mg ogni 4 settimane.

Nei pazienti dove le concentrazioni di GH si mantengono costantemente al di sotto di 1 microgrammo/L, le concentrazioni sieriche di IGF 1 si normalizzano e si ha la scomparsa della maggior parte dei segni/sintomi reversibili dell'acromegalia, dopo 3 mesi di trattamento con 20 mg, può essere somministrata Sandostatina LAR 10 mg ogni 4 settimane. Tuttavia, particolarmente in questo gruppo di pazienti dove si usa questo basso dosaggio di Sandostatina LAR, si raccomanda un adeguato controllo delle concentrazioni sieriche di GH e IGF-1 e dei segni e sintomi clinici.

Nei pazienti con una dose stabile di Sandostatina LAR, si devono effettuare i controlli di GH e IGF-1 ogni 6 mesi.

#### Tumori endocrini gastro-entero-pancreatici

##### *Trattamento di pazienti con sintomi associati a tumori neuroendocrini gastro-entero-pancreatici funzionanti*

Si raccomanda di iniziare il trattamento con la somministrazione di Sandostatina LAR 20 mg ad intervalli di 4-settimane. I pazienti in trattamento con Sandostatina per via sottocutanea devono continuare il trattamento alla dose risultata in precedenza efficace per 2 settimane dopo la prima iniezione di Sandostatina LAR.

Nei pazienti nei quali, sia la sintomatologia clinica che i parametri biochimici risultano ben controllati dopo 3 mesi di trattamento, la dose può essere ridotta a Sandostatina LAR 10 mg ogni 4 settimane.

Nei pazienti nei quali, sia la sintomatologia clinica che i parametri biochimici risultano solo parzialmente controllati dopo 3 mesi di trattamento, la dose può essere aumentata a Sandostatina LAR 30 mg ogni 4 settimane.

Nei giorni nei quali, durante il trattamento con Sandostatina LAR, i sintomi associati ai tumori gastro-entero-pancreatici peggiorano, si raccomanda la somministrazione in aggiunta di Sandostatina per via sottocutanea alla dose usata prima dell'inizio del trattamento con Sandostatina LAR. Questa evenienza può verificarsi soprattutto nei primi 2 mesi di trattamento fino a quando non vengono raggiunte le concentrazioni terapeutiche di octreotide.

*Trattamento di pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato dell'intestino medio o con localizzazione del tumore primitivo non nota in cui sono stati esclusi i siti estranei all'intestino medio*  
La dose raccomandata di Sandostatina LAR è 30 mg somministrata ogni 4 settimane (vedere paragrafo 5.1). Il trattamento con Sandostatina LAR per il controllo del tumore deve essere continuato anche in assenza di progressione del tumore.

Trattamento di adenomi ipofisari secernenti TSH.

Il trattamento con Sandostatina LAR deve essere iniziato alla dose di 20 mg ad intervalli di 4-settimane per 3 mesi prima di considerare un aggiustamento della dose. La dose sarà poi regolata sulla base della risposta del TSH e dell'ormone tiroideo.

Uso nei pazienti con funzionalità renale compromessa

La funzionalità renale compromessa non modifica l'esposizione totale ad octreotide (AUC) se somministrato per via sottocutanea come Sandostatina. Di conseguenza, non è necessario modificare la dose di Sandostatina LAR.

Uso nei pazienti con funzionalità epatica compromessa

In uno studio in cui Sandostatina è stata somministrata sia per via sottocutanea che endovenosa, si è visto che la capacità di eliminazione del farmaco può essere ridotta in pazienti con cirrosi epatica, ma non in quelli con steatosi epatica. In alcuni casi in pazienti con funzione epatica compromessa può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio.

Uso nei pazienti anziani

In uno studio con Sandostatina somministrata per via sottocutanea, non è stata necessaria alcuna modifica del dosaggio in soggetti con età  $\geq 65$  anni. Di conseguenza, non è richiesta alcuna modifica del dosaggio di Sandostatina LAR in questo gruppo di pazienti.

Uso nei bambini

L'esperienza nell'uso di Sandostatina LAR nei bambini è limitata.

Modo di somministrazione

Sandostatina LAR può essere somministrata solo con iniezioni in sede intramuscolare profonda. La sede per le iniezioni intramuscolari ripetute deve essere alternata tra il gluteo sinistro e quello destro (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Generali

Poiché 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 insulino-simile 1 (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

La colcolosi biliare è un evento molto comune durante il trattamento con Sandostatina e può essere associata a colecistite e dilatazione del dotto biliare (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, sono stati segnalati casi di colangite come complicanza della colcolosi biliare in pazienti che assumevano Sandostatina nel contesto post-marketing. Un controllo ecografico della colecisti è consigliabile sia prima che a intervalli di 6 mesi durante il trattamento con Sandostatina LAR.

### Metabolismo glucidico

Per l'azione inibitoria sull'ormone della crescita, sul glucagone e sul rilascio di insulina, Sandostatina LAR può influenzare la regolazione del metabolismo del glucosio. La tolleranza glucidica postprandiale può essere alterata. Come segnalato in pazienti trattati con Sandostatina per via sottocutanea, 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 concomitante diabete mellito di Tipo I, è probabile che Sandostatina LAR influisca sulla regolazione del glucosio, e il fabbisogno di insulina potrebbe essere ridotto. Nei pazienti non diabetici e nei pazienti con diabete di Tipo II con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione per via sottocutanea di Sandostatina potrebbe provocare un aumento della glicemia postprandiale. Si raccomanda dunque di monitorare la tolleranza glucidica e la terapia antidiabetica.

Nei pazienti con insulinoma, poiché octreotide ha una maggiore potenza relativa di inibizione della secrezione dell'ormone della crescita e di glucagone, rispetto all'insulina, e poiché 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.

### Nutrizione

In alcuni pazienti octreotide può alterare l'assorbimento dei grassi presenti nella dieta.

In alcuni pazienti in trattamento con octreotide si è osservata una diminuzione 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 Sandostatina LAR in pazienti che abbiano avuto in precedenza episodi di carenza di vitamina B12.

### Contenuto di sodio

Sandostatina LAR contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flacone, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 Sandostatina LAR è somministrata contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio di insulina e farmaci antidiabetici quando Sandostatina

LAR 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 citocromo P450, a causa della soppressione dell'ormone della crescita. Poiché 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).

#### Uso concomitante con analoghi radioattivi della somatostatina

La somatostatina e i suoi analoghi come l'octreotide si legano in modo competitivo ai recettori della somatostatina e possono interferire con l'efficacia degli analoghi radioattivi della somatostatina. La somministrazione di Sandostatina LAR deve essere evitata per almeno 4 settimane prima della somministrazione di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretide, un radiofarmaco che si lega ai recettori della somatostatina. Se necessario, i pazienti possono essere trattati con analoghi della somatostatina a breve durata d'azione fino a 24 ore prima della somministrazione di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretide. Dopo la somministrazione di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretide, il trattamento con Sandostatina LAR può essere ripreso entro 4-24 ore e deve essere interrotto di nuovo 4 settimane prima della somministrazione successiva di lutezio ( $^{177}\text{Lu}$ ) oxodotretide.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di octreotide 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 Sandostatina somministrata per via sottocutanea o da 10 a 40 mg/mese di Sandostatina 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.

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 Sandostatina LAR 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 Sandostatina LAR.

#### 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

Sandostatina LAR 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 Sandostatina LAR.

#### 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, sabbia biliare, disfunzione tiroidea (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 convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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**

|   |   |
|---|---|
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |   |
| Molto comune:   | Diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza.   |
| Comune:   | Dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, feci chiare.                            |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |   |
| Molto comune:   | Mal di testa.   |
| Comune:   | Capogiri.   |
| <b>Patologie endocrine</b>  |   |
| Comune:   | Ipotiroidismo, disturbi della tiroide (diminuzione del TSH, diminuzione del T4 totale e del T4 libero). |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |   |
| Molto comune:   | Colelitiasi.  |
| Comune:   | Colecistite, fango biliare, iperbilirubinemia.  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>                              |   |
| Molto comune:   | Iperglicemia.   |
| Comune:   | Ipoglicemia, alterata tolleranza al glucosio, anoressia.  |
| Non comune:   | Disidratazione.   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |   |
| Molto comune:   | Reazione nella sede di iniezione.   |

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| Comune:  | Astenia.                             |
| <b>Esami diagnostici</b>                               |                                      |
| Comune:  | Aumento dei livelli di transaminasi. |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> |                                      |
| Comune:  | Prurito, rash, alopecia.             |
| <b>Patologie respiratorie</b>                          |                                      |
| Comune:  | Dispnea.                             |
| <b>Patologie cardiache</b>                             |                                      |
| Comune:  | Bradycardia.                         |
| Non comune:  | Tachicardia.                         |

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.

**Tabella 2 Reazioni avverse al farmaco provenienti da segnalazioni spontanee**

|   |
|---|
| <b>Disturbi del sistema ematico e linfatico</b>   |
| Trombocitopenia   |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>   |
| Anafilassi, reazioni di allergia/ipersensibilità.   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>  |
| Orticaria   |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |
| Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico. |
| <b>Patologie cardiache</b>  |
| Aritmia.  |
| <b>Esami diagnostici</b>  |
| Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di gamma glutamiltransferasi.                  |

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Colecisti ed eventi correlati*

Gli analoghi della somatostatina hanno dimostrato di inibire la contrattilità della colecisti e di diminuire la secrezione biliare, eventi che possono portare ad anomalie della colecisti o sabbia biliare. Lo sviluppo di calcoli biliari è stato riscontrato nel 15-30% dei pazienti trattati a lungo termine con Sandostatina s.c.. L'incidenza nella popolazione generale (dai 40 ai 60 anni) è del 5-20%. L'esposizione a Sandostatina LAR di pazienti con acromegalia o tumori gastro-entero-pancreatici mostra che il trattamento con Sandostatina LAR non aumenta l'incidenza della formazione di calcoli biliari rispetto al trattamento s.c.. Se si formano calcoli biliari, di solito sono asintomatici; i calcoli sintomatici dovrebbero essere trattati o con terapia di dissoluzione con acidi biliari o con intervento chirurgico.

##### *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 effetti indesiderati gastrointestinali è nota diminuire nel tempo con la continuazione del trattamento.

##### *Ipersensibilità e reazioni anafilattiche*

Durante l'esperienza post-marketing sono state riscontrate ipersensibilità e reazioni allergiche. Quando questi eventi si verificano, interessano prevalentemente la pelle, raramente la bocca e le vie respiratorie. Sono stati segnalati casi isolati di shock anafilattico.

##### *Reazioni nella sede di iniezione*

Nei pazienti in trattamento con Sandostatina LAR sono state comunemente riportate reazioni correlate alla

sede di iniezione comprendenti dolore, rossore, emorragia, prurito, gonfiore o indurimento; comunque questi eventi non hanno richiesto nella maggior parte dei casi nessun intervento clinico.

#### *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 Sandostatina per via sottocutanea che si è risolta con la sospensione del farmaco. Inoltre, è stata riportata pancreatite indotta da colelitiasi nei pazienti in trattamento a lungo termine con Sandostatina per via sottocutanea.

#### *Patologie cardiache*

La bradicardia è una reazione avversa comune con gli analoghi della somatostatina. 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 (vedere paragrafo 4.4).

#### *Trombocitopenia*

Durante l'esperienza post-marketing è stata riportata trombocitopenia, in particolare durante il trattamento con Sandostatina (e.v.) in pazienti con cirrosi epatica e durante il trattamento con Sandostatina LAR. Questa condizione è reversibile con l'interruzione del trattamento.

#### 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

E' stato riportato un numero limitato di casi di sovradosaggio accidentale di Sandostatina LAR. Le dosi variavano da 100 mg a 163 mg/mese di Sandostatina LAR. L'unico evento avverso riportato sono state le vampate.

Sono stati segnalati pazienti con cancro in trattamento con dosi di Sandostatina LAR fino a 60 mg/mese e fino a 90 mg/2 settimane. Questi dosaggi sono risultati di solito ben tollerati, tuttavia sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: frequente minzione, stanchezza, depressione, ansia e mancanza di concentrazione.

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

Octreotide è un octapeptide sintetico, analogo strutturale della somatostatina naturale con attività farmacologica del tutto simile all'ormone endogeno, 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, glucagone e del rilascio di insulina più potente della somatostatina, con una selettività più spiccata per la soppressione di GH e glucagone.

In soggetti sani è stato dimostrato che octreotide, come la somatostatina, 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 glucagone 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, Sandostatina LAR una formulazione galenica di octreotide adatta alla somministrazione ripetuta ad intervalli di 4 settimane, rilascia concentrazioni sieriche di octreotide costanti e terapeutiche abbassando pertanto in modo consistente il GH e normalizzando le concentrazioni sieriche di IGF-1 nella maggior parte dei pazienti. Nella maggior parte dei pazienti, la Sandostatina LAR riduce notevolmente i sintomi clinici della malattia, come cefalea, traspirazione eccessiva, parestesia, affaticamento, osteoartralgia e sindrome del tunnel carpale. In pazienti acromegalici con adenoma ipofisario GH-secernente non precedentemente trattati, il trattamento con Sandostatina LAR ha determinato una riduzione del volume del tumore >20% in una significativa percentuale (50%) di pazienti.

Nei pazienti con adenoma ipofisario GH-secernente, è stato osservato che Sandostatina LAR determina la riduzione del tumore (prima della chirurgia). Comunque, la chirurgia non deve essere ritardata.

Nei pazienti con tumori funzionanti del sistema endocrino gastro-entero-pancreatico, il trattamento con Sandostatina LAR assicura il controllo continuo dei sintomi correlati alla malattia. Gli effetti di octreotide sui differenti tipi di tumori gastro-entero-pancreatici sono i seguenti:

#### Tumori carcinoidi

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.

#### VIPomi

Le caratteristiche biochimiche di questi tumori consistono nella iperproduzione di peptide intestinale vasoattivo (VIP). Nella maggior parte dei casi, la somministrazione di octreotide determina 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 anomalie 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 octreotide determina nella maggior parte dei casi un sostanziale miglioramento del rash necrotico migratorio che è caratteristico di questa condizione. L'effetto di octreotide sulle 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. L'octreotide determina il miglioramento della diarrea, e quindi aumenti di peso, nei pazienti affetti da questa condizione. Sebbene la somministrazione di octreotide conduca 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 alleviata dagli inibitori della pompa protonica o dagli inibitori dei recettori H2. Sandostatina LAR può 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 octreotide produce una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina immunoreattiva. Nei pazienti con tumori operabili, octreotide aiuta a restaurare 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.

### Trattamento di pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato dell'intestino medio o con localizzazione del tumore primitivo non nota in cui sono stati esclusi i siti estranei all'intestino medio

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (PROMID) ha dimostrato che Sandostatina LAR inibisce la crescita tumorale in pazienti con tumori neuroendocrini in stadio avanzato dell'intestino medio.

85 pazienti sono stati randomizzati per ricevere Sandostatina LAR 30 mg ogni 4 settimane (n=42) o placebo (n=43) per 18 mesi, fino a progressione del tumore o morte.

I principali criteri di inclusione erano: pazienti non trattati (naive); tumori/carcinomi neuroendocrini ben differenziati funzionanti o non funzionanti, confermati istologicamente, localmente inoperabili o metastatici con tumore primitivo localizzato nell'intestino medio o di origine non nota ma ritenuto essere originato dall'intestino medio se era stato escluso un tumore primitivo del pancreas, del torace o di un altro sito.

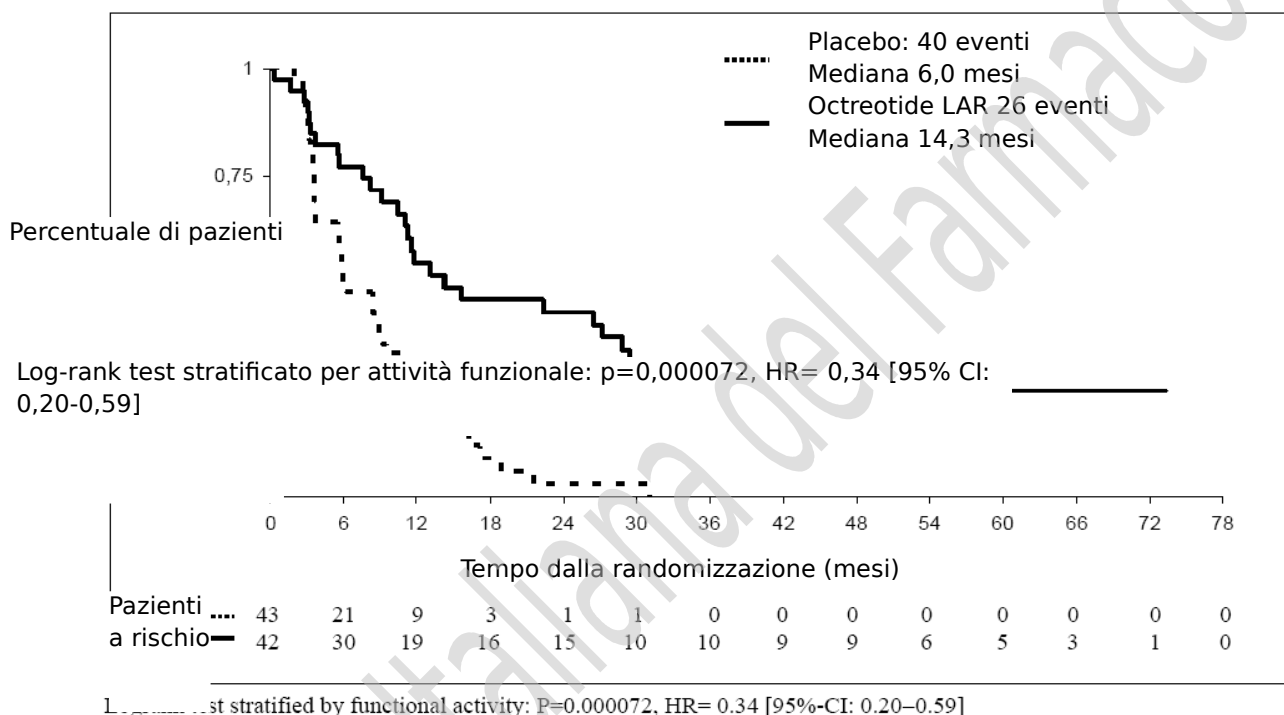
L'endpoint primario era il tempo alla progressione tumorale o alla morte correlata al tumore (TTP).

Nell'analisi della popolazione intent-to-treat (ITT) (tutti i pazienti randomizzati), sono state osservate 26 e 41 progressioni o morti correlate al tumore rispettivamente nei gruppi Sandostatina LAR e placebo (HR = 0,32; IC 95%, 0,19 - 0,55; valore di p = 0,000015).

Nell'analisi conservativa della popolazione ITT (cITT) nella quale 3 pazienti sono stati censurati alla randomizzazione, sono state osservate 26 e 40 progressioni o morti correlate al tumore rispettivamente nei gruppi Sandostatina LAR e placebo (HR = 0,34; IC 95%, 0,20 - 0,59; valore di p = 0,000072; Fig. 1). Il tempo mediano alla progressione tumorale è stato di 14,3 mesi nel gruppo Sandostatina LAR (IC 95%, 11,0 - 8,8 mesi) e di 6,0 mesi nel gruppo placebo (IC 95%, 3,7 - 9,4 mesi).

Nell'analisi della popolazione per-protocollo (PP) nella quale altri pazienti sono stati censurati al termine della terapia in studio, sono state osservate 19 e 38 progressioni tumorali o morti correlate al tumore rispettivamente nei gruppi Sandostatina LAR e placebo (HR = 0,24; IC 95%, 0,13 - 0,45; valore di p = 0,0000036).

**Figura 1 Stime di Kaplan-Meier del TTP di Sandostatina LAR rispetto a placebo (analisi conservative della popolazione ITT)**



**Tabella 3 Risultati del TTP secondo l'analisi di popolazione**

|      | Eventi del TTP   |         | TTP mediano, mesi [I.C. 95%]  |                            | HR [I.C. 95%]<br>valore di p*                |
|------|------------------|---------|-------------------------------|----------------------------|--|
|      | Sandostatina LAR | Placebo | Sandostatina LAR              | Placebo                    |  |
| ITT  | 26               | 41      | NR                            | NR                         | 0,32<br>[IC 95%, 0,19 - 0,55]<br>P=0,000015  |
| cITT | 26               | 40      | 14,3<br>[IC 95%, 11,0 - 28,8] | 6,0<br>[IC 95%, 3,7 - 9,4] | 0,34<br>[IC 95%, 0,20 - 0,59] P=0,000072     |
| PP   | 19               | 38      | NR                            | NR                         | 0,24<br>[IC 95%, 0,13 - 0,45]<br>P=0,0000036 |

NR=non riportato; HR=hazard ratio; TTP=tempo alla progressione tumorale; ITT=intention to treat; cITT=conservativa ITT; PP=per protocollo  
\*Log-rank test stratificato per attività funzionale



L'effetto del trattamento è stato simile nei pazienti con tumori funzionanti (HR = 0,23; IC 95%, 0,09-0,57) e non funzionanti (HR = 0,25; IC 95%, 0,10-0,59).

Dopo 6 mesi di trattamento, è stata osservata stabilizzazione di malattia nel 67% dei pazienti nel gruppo Sandostatina LAR e nel 37% dei pazienti nel gruppo placebo.

Sulla base del significativo beneficio clinico di Sandostatina LAR osservato nell'analisi ad interim pianificata, l'arruolamento è stato interrotto.

In questo studio il profilo di tollerabilità di Sandostatina LAR è risultato corrispondente al suo profilo di tollerabilità noto.

#### Trattamento di adenomi ipofisari secernenti TSH

E' stato dimostrato che un'iniezione intramuscolare di Sandostatina LAR ogni 4 settimane, sopprime i livelli elevati degli ormoni tiroidei portando ad una normalizzazione del TSH e un miglioramento dei segni e sintomi clinici dell'ipertiroidismo in pazienti con adenomi secernenti TSH. Gli effetti del trattamento con Sandostatina LAR hanno raggiunto la significatività statistica rispetto al basale dopo 28 giorni e il beneficio del trattamento si è mantenuto fino a 6 mesi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione intramuscolare di Sandostatina LAR, la concentrazione sierica di octreotide raggiunge un picco iniziale transitorio entro 1 ora dopo la somministrazione, seguito da una progressiva diminuzione della concentrazione a livelli non rilevabili entro 24 ore. Dopo questo picco del giorno 1, nella maggior parte dei pazienti la concentrazione di octreotide rimane a livelli subterapeutici per i 7 giorni successivi. In seguito i livelli di octreotide aumentano nuovamente sino a raggiungere concentrazioni di plateau verso il 14° giorno e si mantengono relativamente stabili nel corso delle 3-4 settimane successive. Il livello del picco durante il giorno 1 è inferiore ai livelli della fase di plateau e non più dello 0,5% del farmaco viene rilasciato durante il giorno 1. Dal 42° giorno, la concentrazione di octreotide diminuisce lentamente, in concomitanza con la fase di degradazione finale della matrice polimerica della forma farmaceutica.

Nei pazienti con acromegalia le concentrazioni medie plateau di octreotide dopo somministrazioni singole di 10 mg, 20 mg, 30 mg di Sandostatina sono di circa 358 ng/L, 926 ng/L e 1710 ng/L, rispettivamente. Lo steady-state è stato raggiunto dopo 3 iniezioni ad intervalli di 4 settimane, ed è superiore di un fattore di circa 1,6 - 1,8 e corrisponde a 1557 ng/L e 2384 ng/L dopo iniezioni ripetute di 20 - 30 mg di Sandostatina LAR rispettivamente.

Nei pazienti con tumori carcinoidi le concentrazioni sieriche medie (e mediane) di octreotide allo steady-state sono aumentate in modo lineare con la dose somministrata e sono risultate essere di 1231 (894) ng/L, 2620 (2270) ng/L e 3928 (3010) ng/L dopo iniezioni ripetute rispettivamente di 10 mg, 20 mg, e 30 mg di Sandostatina LAR, somministrata ad intervalli di 4 settimane.

E' stato osservato che fino a 28 iniezioni mensili di Sandostatina LAR non si è avuto accumulo di octreotide oltre a quello previsto dalla sovrapposizione dei profili di rilascio.

Il profilo farmacocinetico di octreotide dopo iniezioni di Sandostatina LAR riflette il profilo di rilascio dalla matrice polimerica e la sua biodegradazione. Dopo il suo rilascio nel circolo sistemico octreotide si distribuisce secondo le sue note proprietà farmacocinetiche come descritto per la somministrazione sottocutanea. Il volume di distribuzione di octreotide allo steady-state è di 0,27 L/kg, e l'eliminazione corporea totale è di 160 ml/min. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 65%. La quantità di octreotide legata alle cellule ematiche è irrilevante.

I dati di farmacocinetica ottenuti in un numero limitato di campioni di sangue in pazienti pediatriche di età compresa tra 7 e 17 anni, con obesità ipotalamica, in trattamento con Sandostatina LAR 40 mg al mese, hanno mostrato concentrazioni plasmatiche minime medie di octreotide di 1395 ng/L dopo la prima iniezione e di 2973 ng/L allo steady state. E' stata osservata un'alta variabilità tra i soggetti.

Le concentrazioni minime di octreotide allo steady state non erano correlate con l'età e il BMI, ma erano moderatamente correlate con il peso corporeo (52,3-133 kg) ed erano significativamente differenti tra pazienti maschi e femmine, cioè circa il 17% più elevate nelle pazienti femmine.

### **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 sopra menzionati sono stati transitori e considerati una conseguenza dell'inibizione del GH.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polvere (Flacone):  
Poli (DL lattide-co-glicolide)  
Mannitolo (E421)

Solvente (Siringa preriempita):  
Carmellosa sodica  
Mannitolo (E421)  
Polossamero 188  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Il medicinale non deve essere conservato dopo la ricostituzione (ma utilizzato immediatamente).

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Sandostatina LAR deve essere conservata a temperatura inferiore a 25°C il giorno della somministrazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene un flacone di vetro da 6 ml chiuso con un tappo di gomma (gomma bromobutilica), sigillato con una ghiera in alluminio con linguetta a strappo, contenente la polvere per sospensione iniettabile e una siringa di vetro incolore da 3 mL con stantuffo con tappo frontale (di gomma clorobutilica) preriempita con 2mL di solvente, confezionata in un vassoio sigillato con blister insieme ad un adattatore per il flacone e ad un ago di sicurezza per l'iniezione.

Confezioni multiple di tre confezioni singole, ognuna delle quali contenente: un flacone di vetro da 6 mL chiuso con un tappo di gomma (gomma bromobutilica), sigillata con una ghiera in alluminio con linguetta estraibile, contenente la polvere per sospensione iniettabile e una siringa di vetro incolore da 3 mL con stantuffo con tappo frontale (di gomma clorobutilica) preriempita con 2mL di solvente, confezionata in un vassoio sigillato con blister insieme ad un adattatore per il flacone e ad un ago di sicurezza per l'iniezione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

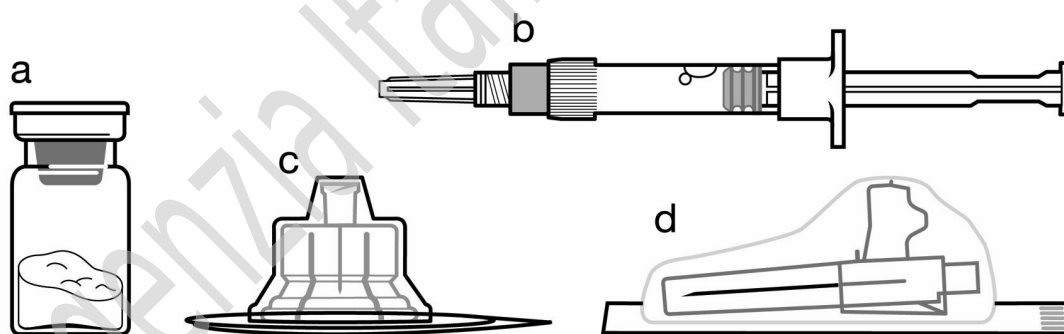
## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Istruzioni per la preparazione e l'iniezione intramuscolare di Sandostatina LAR

SOLO PER INIEZIONE INTRAMUSCOLARE PROFONDA

Incluso nel kit di iniezione:



- Un flacone contenente Sandostatina LAR polvere,
- Una siringa preriempita contenente la soluzione veicolo per la ricostituzione,
- Un adattatore per il flacone per la ricostituzione del medicinale,
- Un ago di sicurezza per l'iniezione.

Seguire attentamente le seguenti istruzioni per assicurare la corretta ricostituzione della Sandostatina LAR prima dell'iniezione intramuscolare profonda.

Ci sono 3 azioni critiche nella ricostituzione della Sandostatina LAR. **Il mancato rispetto di queste potrebbe tradursi in una fuoriuscita del medicinale non appropriata.**

- **Il kit di iniezione deve raggiungere la temperatura ambiente.** Rimuovere il kit di iniezione dal frigo e lasciare il kit a temperatura ambiente per un minimo di 30 minuti prima della ricostituzione, ma non superiore a 24 ore.
- Dopo aver aggiunto la soluzione diluente, **assicurarsi che la polvere è completamente saturata** lasciando stare il flacone per 5 minuti.
- Dopo la saturazione, **agitare moderatamente il flacone** in direzione orizzontale per un minimo di 30 secondi **fino a che non si sia formata una sospensione uniforme.** La sospensione di Sandostatina LAR deve essere preparata solo **immediatamente** prima della somministrazione.

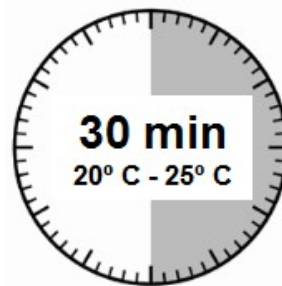
Si consiglia che la somministrazione di Sandostatina LAR venga effettuata solo da personale sanitario addestrato.

### Step 1

- Rimuovere dal frigorifero il kit di iniezione di Sandostatina LAR.

**ATTENZIONE:** é essenziale iniziare il processo di ricostituzione solo dopo che il kit di ricostituzione abbia raggiunto la temperatura ambiente. Lasciare il kit a temperatura ambiente per un minimo di 30 minuti prima della ricostituzione, ma non oltre le 24 ore.

Nota: Il kit di iniezione può essere nuovamente refrigerato se necessario.



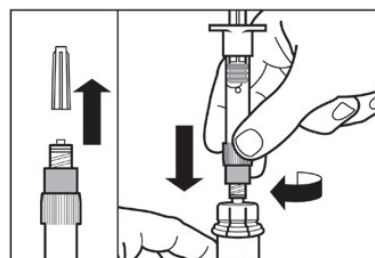
### Step 2

- Rimuovere il tappo di plastica dal flacone e pulire il tappo di gomma del flacone con un batuffolo imbevuto di alcol.
- Rimuovere la pellicola dalla confezione contenente l'adattatore per il flacone, ma NON rimuovere l'adattatore per il flacone dalla sua confezione.
- Tenendo la confezione dell'adattatore per il flacone, posizionare l'adattatore sulla parte superiore del flacone e spingerlo fino in fondo in modo da farlo scattare in posizione, confermata da un udibile "click".
- Sollevare la confezione esterna dell'adattatore del flacone con un movimento verticale.



### Step 3

- Rimuovere il tappo dalla siringa preriempita con soluzione diluente e avvitare la siringa nell'adattatore per il flacone.
- Spingere delicatamente lo stantuffo della siringa fino in fondo per trasferire tutta la soluzione diluente nel flacone.



## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Farma S.p.A.

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandostatina LAR 10 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Flacone polvere + siringa preriempita 2 ml + 1 adattatore per il flacone + 1 ago di sicurezza - A.I.C. n. 027083082

3 flaconi polvere + 3 siringhe solvente da 2 ml + 3 adattatori per i flaconi + 3 aghi di sicurezza - A.I.C. n. 027083322

Sandostatina LAR 20 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Flacone polvere + siringa preriempita 2 ml + 1 adattatore per il flacone + 1 ago di sicurezza - A.I.C. n. 027083094

3 flaconi polvere + 3 siringhe solvente da 2 ml + 3 adattatori per i flaconi + 3 aghi di sicurezza - A.I.C. n. 027083334

Sandostatina LAR 30 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile

Flacone polvere + siringa preriempita 2 ml + 1 adattatore per il flacone + 1 ago di sicurezza - A.I.C. n. 027083106

3 flaconi polvere + 3 siringhe solvente da 2 ml + 3 adattatori per i flaconi + 3 aghi di sicurezza - A.I.C. n. 027083346

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima autorizzazione: 19.09.1995

Rinnovo: 01.06.2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.