

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Siroctid 50 microgrammi/ml, soluzione iniettabile in siringa preriempita
Siroctid 100 microgrammi/ml, soluzione iniettabile in siringa preriempita
Siroctid 500 microgrammi/ml, soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ogni siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 50 microgrammi di octreotide come octreotide acetato.

Ogni siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 100 microgrammi di octreotide come octreotide acetato.

Ogni siringa preriempita con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 500 microgrammi di octreotide come octreotide acetato.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 ml di soluzione (essenzialmente privo di sodio)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile
Soluzione trasparente e 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. Siroctid è anche indicato 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).

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

Se entro 3 mesi dall'inizio del trattamento con Siroctid 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 Siroctid 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 gradualmente aumentata 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 Siroctid alla massima dose tollerata.

Complicazioni conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas

0,1 mg 3 tre 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-esofage

25 microgrammi/ora in infusione endovenosa (i.v.) continua per 5 giorni. Siroctid può essere somministrato diluito in soluzione fisiologica.

Nei pazienti cirrotici con emorragie da varici gastro-esofagee, Siroctid è stato ben tollerato 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 Siroctid.

Uso nei bambini

L'esperienza nell'uso di Siroctid 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 via sottocutanea, quindi non è necessario un aggiustamento della dose di Siroctid.

Modo di somministrazione

Siroctid può essere somministrato 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 d'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 1 insulino-simile (IGF-1) possono potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti potenzialmente 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 calcolosi biliare è un evento molto comune durante il trattamento con Siroctid e può essere associata a colecistite e dilatazione del dotto biliare (vedere paragrafo 4.8). Un controllo ecografico della colecisti è comunque raccomandato sia prima che a intervalli di 6-12 mesi durante il trattamento con Siroctid.

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, Siroctid 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.

È 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 Siroctid ed 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 Siroctid. Nei pazienti non diabetici e nei pazienti con diabete di Tipo II, con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di Siroctid potrebbe provocare un aumento della glicemia postprandiale. 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 Siroctid 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 Siroctid in pazienti che abbiano avuto in precedenza episodi di carenza di vitamina B₁₂.

Contenuto di sodio

Siroctid contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri 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-elettrico quando Siroctid è somministrato contemporaneamente (vedere paragrafo 4.4).

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

È 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 dei 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 (ad esempio chinina, terfenadina).

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 Siroctid somministrata per via sottocutanea o da 10 a 40 mg/mese di octreotide a lento rilascio. 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 Siroctid 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 Siroctid.

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 1mg/kg di peso corporeo al giorno (vedere paragrafo 5.3).

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

Siroctid 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 Siroctid.

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 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 segnalate negli studi clinici

Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza.
Comune:	Dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, feci chiare.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Mal di testa.
Comune:	Capogiri.
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, disturbi della tiroide (ad esempio diminuzione del TSH, diminuzione del T4 totale e del T4 libero).

Patologie epatobiliari	
Molto comune:	Colelitiasi.
Comune:	Colecistite, fango biliare, 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.
Esami diagnostici	
Comune:	Aumento dei livelli di transaminasi.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Prurito, rash, alopecia.
Patologie respiratorie	
Comune:	Dispnea.
Patologie cardiache	
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.

Tabella 2 - Reazioni avverse al farmaco provenienti da segnalazioni spontanee

Disturbi del sistema ematico e linfatico
Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario
Anafilassi, reazioni da allergia/ipersensibilità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Orticaria.
Patologie epatobiliari
Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico.
Patologie cardiache
Aritmia.
Esami diagnostici
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 octreotide 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 Siroctid 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 Siroctid 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 Siroctid 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 octreotide (e.v.) in pazienti con cirrosi epatica. Questa condizione è reversibile con l'interruzione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

E' stato riportato un numero limitato di casi di sovradosaggio accidentale di Siroctid in adulti e bambini. Negli adulti, le dosi variavano da 2400 a 6000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (100-250 microgrammi/ora) o per via sottocutanea (1500 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.

Nei bambini, le dosi variavano da 50 a 3000 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 Siroctid a dosi da 3000 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 strutturalmente 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 Siroctid 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, Siroctid 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, Siroctid 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 Siroctid può portare ad una diminuzione della massa tumorale.

Nei pazienti con tumori funzionanti del sistema endocrino gastro-enterico-pancreatico, il trattamento con Siroctid, 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 di Siroctid 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-idrossiindolacetico.

VIPomi

Le caratteristiche biochimiche di questi tumori consistono nella iperproduzione di peptide intestinale vasoattivo (VIP). Nella maggior parte dei casi, la somministrazione di Siroctid determina un'attenuazione della tipica diarrea secretoria grave caratteristica di questa condizione, con conseguente miglioramento della 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 Siroctid determina nella maggior parte dei casi un sostanziale miglioramento del rash necrotico migratorio che è caratteristico di questa condizione.

L'effetto di Siroctid 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.

Siroctid determina il miglioramento della diarrea, e quindi aumenti di peso, nei pazienti affetti da questa condizione. Sebbene la somministrazione di Siroctid 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. Siroctid 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 Siroctid 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, Siroctid 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 al livello del pancreas, la somministrazione di Siroctid peri- e post-operatoria riduce l'incidenza delle tipiche complicazioni post-operatorie (ad es. fistole pancreatiche, ascesso e successiva sepsi, pancreatite acuta post-operatoria).

Emorragia da varici gastro-esofagee

Nei pazienti con emorragie da varici gastro-esofagee dovute a cirrosi sottostante, la somministrazione di Siroctid in combinazione con specifici trattamenti (ad es. la 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 Siroctid, si può affermare che Siroctid 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 Siroctid 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, Siroctid è assorbito 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 Siroctid 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% circa 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.

Cancerogenesi/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 relazione 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

(S)-Acido lattico,
Sodio cloruro,
Sodio idrossido per regolare il pH,
Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Condizioni di conservazione delle bottiglie di vetro dopo diluizione in soluzione fisiologica 0,9%:

la stabilità chimico-fisica del prodotto dopo la prima apertura è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Durante l'uso quotidiano il prodotto può essere conservato ad una temperatura inferiore ai 30°C per un periodo di 30 giorni. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le modalità di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siroctid 50-100-500 microgrammi/ml, soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa in vetro di Tipo I con ago e copriago rigido e con un pistone (in gomma bromobutilica) contenente 1 ml di soluzione.

5, 6 o 30 siringhe preriempite sono confezionate in blister termoformati bianchi in PVC opaco chiusi con un foglio di alluminio.

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.

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata visivamente per l'identificazione di variazioni del colore o di particelle solide.

Non si raccomanda di miscelare o di diluire le soluzioni di Siroctid se non in soluzione di sodio cloruro 0,9%.

Solo per singolo uso.

Somministrazione per via sottocutanea:

Siroctid deve essere somministrato per via sottocutanea senza essere ricostituito o diluito.

Somministrazione per via endovenosa:

Tumori endocrino gastroenteropancreatici (GEP) dove è necessaria una rapida risposta (somministrazione e.v. in bolo):

Siroctid deve essere diluito con una soluzione di sodio cloruro 0,9% in un rapporto che non superi 1:100.

Varici gastro-esofagee sanguinanti:

quando il prodotto deve essere somministrato per infusione endovenosa, il contenuto del flaconcino da 500 microgrammi deve essere diluito in 60 ml di soluzione di sodio cloruro e la soluzione infusa attraverso una pompa per infusione. Questa procedura deve essere ripetuta tante volte quanto richiesto per il completamento del trattamento prescritto. Octreotide può essere infuso a concentrazioni più basse.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Chemi S.p.A.

Via dei Lavoratori 54

20092 Cinisello Balsamo (MI)

Italia

Tel: +39.02.64431

Fax: +39.02. 6128960

e-mail: chemi@chemi.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Siroctid 50 microgrammi/ml, 5 siringhe preriempite	AIC n. 039101011
Siroctid 50 microgrammi/ml, 6 siringhe preriempite	AIC n. 039101023
Siroctid 50 microgrammi/ml, 30 siringhe preriempite	AIC n. 039101035
Siroctid 100 microgrammi/ml, 5 siringhe preriempite	AIC n. 039101047
Siroctid 100 microgrammi/ml, 6 siringhe preriempite	AIC n. 039101050
Siroctid 100 microgrammi/ml, 30 siringhe preriempite	AIC n. 039101062
Siroctid 500 microgrammi/ml, 5 siringhe preriempite	AIC n. 039101074
Siroctid 500 microgrammi/ml, 6 siringhe preriempite	AIC n. 039101086
Siroctid 500 microgrammi/ml, 30 siringhe preriempite	AIC n. 039101098

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 29/10/2009

Rinnovo dell'autorizzazione: 01.01.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco