RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 - DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Octreotide Kabi 50 microgrammi/ ml soluzione iniettabile
Octreotide Kabi 100 microgrami/ml soluzione iniettabile
Octreotide Kabi 500 microgrammi/ml soluzione iniettabile

2 - COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 microgrammi/ ml: un flaconcino da 1 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 50 microgrammi di octreotide
100 microgrammi/ml: un flaconcino da 1 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 100 microgrammi di octreotide.
500 microgrammi/ml: un flaconcino da 1 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 500 microgrammi di octreotide.

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

3 - FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile
Soluzione chiara da incolore a leggermente marrone.
pH della soluzione :3.9-4.5

4 - INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 - Indicazioni terapeutiche

- Tumori GEP
  Per il sollievo dei sintomi associati a tumori endocrini gastroenteropancreatici funzionali, tra cui:
  - tumori carcinoidi con caratteristiche della sindrome da carcinoide
  - VIPomi
  - glucagonomi

L'octreotide non è una terapia antitumorale e in questi pazienti non è curativo.

- Acromegalia
  Per il controllo sintomatico e la riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e del fattore di crescita insulino-simile numero 1 (IGF-1) nei pazienti con acromegalia che rispondono inadeguatamente al trattamento chirurgico o radioterapia.
  Octreotide può essere somministrato anche nei pazienti con acromegalia che non sono in grado o che non vogliono sottoporsi ad un intervento chirurgico o nella fase iniziale del trattamento di radioterapia fino a che questa diventi effettiva.

- Prevenzione di complicanze successive a intervento sul pancreas.

4.2 - Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Tumori gastroenteropancreatici (GEP)
Dose iniziale: 50 microgrammi una o due volte al giorno per iniezione sottocutanea.
Sulla base della risposta clinica, l'effetto sulla concentrazione degli ormoni prodotti dal tumore (nei tumori carcinoidi sull'escrezione dell'acido 5-idrossi-indolacetico nelle urine) e sulla tollerabilità, la dose può essere gradualmente aumentata a 100-200 microgrammi tre volte al giorno. In casi eccezionali possono essere

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

necessarie dosi più elevate. La dose di mantenimento deve essere determinata individualmente.
La via di somministrazione raccomandata è quella sottocutanea; tuttavia, qualora fosse necessaria una risposta rapida, ad esempio in caso di crisi carcinoidi, la dose iniziale raccomandata di octreotide può essere somministrata per via endovenosa, diluita e somministrata in bolo con monitoraggio del ritmo cardiaco.

Se non si ottiene un effetto benefico entro una settimana dal trattamento alla massima dose tollerabile nei tumori carcinoidi, la terapia deve essere interrotta.

Acromegalia
Dose iniziale: 50-100 microgrammi per via sottocutanea ogni 8 o 12 ore. L'aggiustamento della dose deve basarsi sulla valutazione mensile dei livelli di GH e IGF-1 (target: GH < a 2,5 ng/ml, ; IGF-1 entro i valori normali), e/o sui sintomi clinici e sugli effetti indesiderati. Per la maggior parte dei pazienti, la dose giornaliera ottimale è compresa di norma tra 200 e 300 microgrammi. La dose massima giornaliera è 1500 microgrammi. Nei pazienti che ricevono dosi costanti di octreotide, la valutazione del GH deve essere effettuata ogni 6 mesi.
La terapia deve essere interrotta in mancanza di una rilevante riduzione dei livelli dell'ormone della crescita e di un miglioramento dei sintomi clinici entro tre mesi dall'inizio del trattamento.

Prevenzione di complicanze successive a intervento sul pancreas
100 microgrammi tre volte al giorno mediante iniezione sottocutanea per 7 giorni consecutivi, iniziando il trattamento il giorno dell'intervento almeno un'ora prima della laparotomia.

Uso nei pazienti con alterata funzionalità renale
Una alterazione della funzione renale non influisce sull'esposizione totale (AUC; area sotto la curva) a octreotide somministrato per via sottocutanea.; quindi non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Uso nei pazienti con alterata funzionalità epatica
Nei pazienti con cirrosi epatica, l'emivita di octreotide può essere aumentata e richiedere un aggiustamento della dose di mantenimento.

Anziani
Nei pazienti anziani trattati con octreotide non c'è evidenza di ridotta tollerabilità o necessità di modificare la dose.

Pazienti in età pediatrica
Non ci sono dati disponibili. Ad oggi non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo o endovenoso
Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione endovenosa vedere il paragrafo 6.6.
Questo medicinale è utilizzabile una sola volta .

4.3 - Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1

4.4 - Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Informazioni generali
Talvolta i tumori dell'ipofisi secernenti l'ormone della crescita possono espandersi causando gravi complicanze (ad esempio difetti del campo visivo): è quindi essenziale monitorare attentamente tutti i pazienti. In caso di evidente espansione del tumore, ricorrere a procedure alternative.
La terapia a lungo termine può essere richiesta nei pazienti con tumori che producono l'ormone della crescita se non sono possibili l'intevento chirurgico o la radioterapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il beneficio terapeutico di una riduzione dei livelli dell'ormone della crescita (GH) e di una normalizzazione della concentrazione del fattore 1 di crescita insulino-simile (IGF-1) in donne affette da acromegalia può ripristinare la fertilità. Se necessario, durante il trattamento con octreotide, raccomandare alle donne in età fertile l'uso di un adeguato metodo anticoncezionale (vedere paragrafo 4.6).
Nei pazienti sottoposti a terapia con octreotide a lungo termine, monitorare la funzione tiroidea.

La manifestazione degli effetti indesiderati gastrointestinali può essere ridotta non mangiando nel periodo dell'iniezione, ad esempio somministrando le iniezioni tra un pasto e l'altro o prima di coricarsi.

Gli effetti indesiderati nel sito di iniezione generalmente non durano più di 15 minuti. Il fastidio locale può essere ridotto permettendo alla soluzione di raggiungere la temperatura ambiente prima della somministrazione, o usando un volume inferiore di una soluzione più concentrata.

Eventi cardiovascolari
La bradicardia è un effetto indesiderato comune riportato (vedere paragrafo 4.8). Possono rendersi necessari aggiustamenti della dose di medicinali, quali beta bloccanti, bloccanti dei canali del calcio o agenti per il controllo dei liquidi e dell'equilibrio elettrolitico.

Tumori GEP endocrini
L'improvvisa perdita del controllo sintomatico dei tumori gastroenteropancreatici endocrini ottenuto con octreotide è rara, con una rapida ricomparsa di gravi sintomi.

Metabolismo del glucosio
A causa del suo effetto inibitore sul rilascio di ormone della crescita, glucagone e insulina, octreotide può influire sulla regolazione del glucosio. La tolleranza postprandiale al glucosio può essere alterata e, talvolta, può essere indotto uno stato di iperglicemia persistente a seguito di somministrazione cronica. È stata osservata ipoglicemia. Considerare di fare controlli routinari del glucosio ematico.

L'octreotide può aumentare la profondità e la durata dell'ipoglicemia nei pazienti con insulinoma perchè esso è relativamente più potente nell'inibire la secrezione di ormone della crescita e glucagone che nell'inibire l'insulina e perchè il suo tempo di inibizione dell'insulina è più breve. Se l'octreotide viene somministrato a un paziente con insulinoma, è necessario uno stretto monitoraggio all'inizio della terapia e o ogniqualvolta si modifica la dose. Prendere in considerazione di iniziare la terapia clinica in ospedale. Marcate oscillazioni del glucosio ematico possono essere ridotte mediante una più frequente somministrazione di dosi inferiori di octreotide.
L'octreotide può ridurre il fabbisogno di insulina o di ipoglicemizzanti orali nei pazienti con diabete mellito di tipo I. Nei pazienti non diabetici e nei diabetici di tipo II con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di octreotide può provocare aumenti prandiali della glicemia. Si raccomanda quindi di monitorare la tolleranza di glucosio e il trattamento con antidiabetici.

Cistifellea ed eventi associati
L'octreotide esercita un effetto inibitorio sulla motilità della cistifellea, sulla secrezione di acidi biliari e sul flusso biliare; l'associazione con lo sviluppo di calcoli biliari è riconosciuta. L'incidenza di formazione di calcoli biliari nel trattamento con octreotide è stimata essere compresa tra 15 e 30%.
È quindi raccomandato un esame ecografico della cistifellea, prima e a intervalli di circa 6-12 mesi nel corso di trattamento con octreotide. Eventuali calcoli biliari sono di solito asintomatici; calcoli sintomatici devono essere trattati normalmente prestando attenzione all'interruzione brusca del medicinale.
Nei pazienti con cirrosi può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni locali
In uno studio sulla tossicità della durata di 52 settimane condotto nei ratti, principalmente maschi, sono stati osservati sarcomi nella sede di iniezione sottocutanea solo dopo la somministrazione della dose più elevata (circa 40 volte la dose massima impiegata nell'uomo). Non si sono avute lesioni iperplastiche o neoplastiche nella sede di iniezione sottocutanea in uno studio sulla tossicità condotto per 52 settimane nei cani. In pazienti trattati con octreotide per 15 anni con ci sono state segnalazioni di formazione di tumori nella sede di iniezione. Tutte le informazioni attualmente disponibili indicano che i risultati osservati nei ratti sono specie specifici e non sono significativi per l'impiego del medicinale nell'uomo.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nutrizione
In alcuni pazienti, l'octreotide può alterare l'assorbimento dei grassi assunti con la dieta.
Sebbene fino ad ora non sono state descritte carenze nutrizionali come risultato di un disordine nell'assorbimento, si raccomanda di controllare l'escrezione di grassi nelle feci nella terapia prolungata e, se necessario, di considerare misure terapeutiche appropriate (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni pazienti trattati con octreotide sono stati osservati scarsi livelli di vitamina B12 e valori anormali del test di Schilling. Durante il trattamento con octreotide nei pazienti con anamnesi di carenza di vitamina B12 si raccomanda di monitorare i livelli di vitamina B12.

Eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ml di soluzione, i.e. essenzialmente "privo di sodio".

4.5 - Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'octreotide riduce l'assorbimento intestinale della ciclosporina e ritarda quello della cimetidina.
La somministrazione concomitante di octreotide e bromocriptina aumenta la disponibilità della bromocriptina.
Un numero limitato di dati pubblicati indica che gli analoghi della somatostatina possono ridurre la clearance metabolica di composti noti per essere metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450; ciò può essere dovuto alla soppressione dell'ormone della crescita. Non è possibile escludere che octreotide abbia questo effetto: di conseguenza, altri medicinali principalmente metabolizzati dal CYP3A4 e che hanno un basso indice terapeutico devono essere impiegati con cautela (ad esempio chinina, carbamazepina, digossina, fenprocumone e terfenadina).
L'octreotide riduce di circa il 30% il flusso sanguigno epatico. Deve quindi essere preso in considerazione il rischio di interazione con i principi attivi per i quali il metabolismo dipende dal flusso sanguigno epatico.

4.6 – Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati disponibili relativi all'uso dell'octreotide in gravidanza non ci sono o sono limitati.
A causa del suo effetto inibitore sull'ormone della crescita, si presume che octreotide sia dannoso per il feto. Studi negli animali hanno dimostrato un transitorio ritardo della crescita della prole prima dello svezzamento (vedere paragrafo 5.3), probabilmente derivante dai profili endocrini specifici delle specie studiate; non si è avuta evidenza di effetti fetotossici, teratogeni o altri effetti riproduttivi.
Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Octreotide Kabi non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richieda il trattamento con octreotide. Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Allattamento
Non è noto se octreotide/ i metaboliti vengano escreti nel latte materno. Un rischio per il neonato/infante non può essere escluso. Le donne sottoposte a trattamento con octreotide non devono allattare al seno. Studi negli animali hanno dimostrato l'escrezione di octreotide nel latte materno.

Fertilità
Durante la terapia con octreotide per l'acrmegalia il problema di infertilità può essere risolto.

4.7 - Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati condotti studi sugli effetti di octreotide sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 - Effetti indesiderati
Riassunto del profilo di sicurezza

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le reazioni avverse più frequenti segnalate durante il trattamento con octreotide comprendono disturbi gastrointestinali, disturbi a carico del sistema nervoso, disturbi epatobiliari nonchè disturbi del metabolismo e della nutrizione .
Gli effetti indesiderati segnalati più comunemente nel corso di studi clinici sulla somministrazione di octreotide sono stati diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, mal di testa, colelitiasi, iperglicemia e stipsi. Altri effetti indesiderati segnalati comunemente sono stati capogiri, dolore localizzato, fango biliare, disfunzione tiroidea (ad esempio, riduzione dell'ormone tireostimolante [TSH], riduzione del T4 totale e del T4 libero), feci molli, disturbi della tolleranza al glucosio, vomito, astenia e ipoglicemia.

Raramente, gli effetti indesiderati gastrointestinali possono somigliare a un'ostruzione intestinale acuta con distensione addominale progressiva, grave dolore epigastrico, sensibilità e contrattura di difesa della muscolatura addominale.

Dolore o sensazione di puntura, formicolio o bruciore al sito dell'iniezione sottocutanea, con rossore e gonfiore, raramente di durata superiore ai 15 minuti. Il disagio locale può essere ridotto portando la soluzione a temperatura ambiente prima dell'iniezione.

Sebbene il quantitativo di grasso escreto nelle feci possa aumentare, non vi è evidenza del fatto che octreotide induca carenza nutrizionale per malassorbimento.

Gli effetti indesiderati gastrointestinali possono essere ridotti evitando l'assunzione di cibo intorno all'ora della somministrazione di octreotide, ossia effettuando l'iniezione tra i pasti o prima di coricarsi.

Raramente è stata riferita pancreatite acuta; generalmente questo effetto compare entro le prime ore o i primi giorni del trattamento con octreotide e si risolve alla sospensione del medicinale. Inoltre, nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con octreotide è stata segnalata pancreatite indotta da colelitiasi.

Si sono avuti casi isolati di colica biliare a seguito della brusca interruzione del trattamento in pazienti affetti da acromegalia, nei quali si era verificato lo sviluppo di fango biliare o la formazione di calcoli alla cistifellea.

Nei pazienti acromegalici o con sindrome carcinoide, sono state osservate alterazioni dell'ECG, quali prolungamento del QT, spostamento degli assi, ripolarizzazione precoce, basso voltaggio, transizione R/S, progressione precoce dell'onda R e alterazioni non specifiche dell'onda ST-T. La relazione tra questi eventi e octreotide acetato non è stata stabilita, perchè molti di questi pazienti presentavano una patologia cardiaca sottostante (vedere paragrafo 4.4).

Elenco in tabella degli effetti indesiderati da farmaco
Gli effetti indesiderati di seguito riportati (vedere Tabella 1) sono stati raccolti nel corso di studi clinici con octreotide:
Le reazioni avverse sono riportate in accordo alla seguente convenzione: molto comuni (≥ 1/10); comuni (≥ 1/100, < 1/10); non comuni (≥ 1/1000, < 1/100); rari (≥ 1/10.000, < 1/1000) molto rari (< 1/10.000), non noti (non possono essere stimati dai dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 – Reazioni avverse riportate nel corso di studi clinici

Patologie endocrine	
Comuni:	Ipotiroidismo, disfunzioni tiroidee (ad esempio, riduzione del TSH, del T4 totale e del T4 libero)
Disturbi del metabolismo e della	

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nutrizione	
Molto comuni:	Iperglicemia
Comuni:	Ipoglicemia, ridotta tolleranza al glucosio, anoressia
Non comuni:	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comuni	Mal di testa
Comuni:	Capogiri
Patologie cardiache	
Comuni:	Bradicardia
Non comuni:	Tachicardia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comuni:	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comuni:	Diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza
Comuni:	Dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, scolorimento delle feci
Rari	Ostruzione intestinale acuta, dolore epigastrico grave, sensibilità addominale, contrattura di difesa della muscolatura addominale, pancreatite acuta, pancreatite indotta da colelitiasi
Patologie epatobiliari	
Molto comuni:	Colelitiasi
Comuni:	Colecistite, fango biliare, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comuni:	Prurito, eruzione cutanea, alopecia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comuni:	Dolore localizzato nella sede di iniezione

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Esami diagnostici	
Comuni:	Elevati livelli delle transaminasi

Post-marketing
Le reazioni avverse illustrate in Tabella 2 sono state riferite volontariamente e non è sempre possibile stabilire in modo affidabile la frequenza o la relazione causale con l'esposizione al farmaco.

Tabella 2 – Reazioni avverse del medicinale riportate spontaneamente

Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, reazioni allergiche/di ipersensibilità
Patologie cardiache	Aritmie cardiache
Patologie epatobiliari	Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	orticaria
Esami diagnostici	Aumento dei livelli della fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi

4.9 - Sovradosaggio
È stato segnalato un limitato numero di casi di sovradosaggio accidentale con octreotide negli adulti e nei bambini. Negli adulti, le dosi hanno raggiunto 2400- 6000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (100 a 250 microgrammi/ora) o sottocutanea (1500 microgrammi tre volte al dì). Gli effetti indesiderati segnalati sono stati aritmia, ipotensione, arresto cardiaco, ipossia cerebrale, pancreatite, epatite, steatosi, diarrea, astenia, letargia, perdita di peso, epatomegalia e acidosi lattica.

Nei bambini, le dosi hanno raggiunto da 50 a 3000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (2,1 a 500 microgrammi/ora) o sottocutanea (50 a 100 microgrammi). L'unico effetto indesiderato è stata lieve iperglicemia.

Nessun effetto indesiderato inatteso è stato riportato in pazienti affetti da tumore sottoposti a trattamento con dosaggi da 3000 a 30.000 microgrammi/die di octreotide somministrati in dosi divise per via sottocutanea.
Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico.

5 - PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 - Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Ormoni ipofisari ed ipotalamici e analoghi, somatostatina e analoghi, codice ATC H01CB02.

Meccanismo d'azione
Octreotide è un derivato octapeptidico sintetico della somatostatina naturale, con simili effetti farmacologici ma con una più lunga durata d'azione. Inibisce l'aumento patologico della secrezione dell'ormone della crescita, dei peptidi e della serotonina prodotta nel sistema endocrino gastroenteropancreatico (GEP).

Effetti farmacodinamici
Negli animali, octreotide è un inibitore del rilascio di ormone della crescita, di glucagone e di insulina più potente della somatostatina, con maggior selettività per la soppressione di ormone della crescita e di glucagone.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Come la somatostatina, nei soggetti normali sani octreotide ha dimostrato di inibire

- il rilascio dell'ormone della crescita stimolato dall'arginina, esercizio fisico e ipoglicemia indotta da insulina
- il rilascio postprandiale di insulina, glucagone, gastrina e altri peptidi del sistema gastroenteropancreatico; il rilascio di insulina e glucagone stimolato dall'arginina, e
- il rilascio dell'ormone tireostimolante (TSH) da parte dell'ormone di rilascio della tirotropina (TRH).

Diversamente dalla somatostatina, octreotide inibisce l'ormone della crescita principalmente nei confronti dell'insulina; la sua somministrazione non è seguita da un'ipersecrezione di rimbalzo di ormoni (ad esempio, ormone della crescita nei pazienti con acromegalia).

Efficacia clinica e sicurezza

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico del pancreas, la somministrazione peri- e post-operatoria di octreotide riduce l'incidenza di complicanze tipiche del post-intervento (ad esempio fistola pancreatica, ascesso e successiva sepsi, pancreatite acuta post-operatoria).

Nella maggior parte dei pazienti affetti da acromegalia, octreotide riduce in modo consistente i livelli plasmatici di GH e normalizza le concentrazioni di IGF-1 nel siero. Nella maggior parte dei pazienti, octreotide riduce i sintomi clinici della malattia, quali mal di testa, sudorazione, parestesia, stanchezza, osteoartralgia e sindrome del tunnel carpale. In singoli pazienti con adenoma ipofisario secernente GH, octreotide ha indotto un restringimento della massa tumorale.

Nei pazienti con tumore funzionale del sistema endocrino gastroenteropancreatico, il trattamento con octreotide fornisce il controllo continuo dei sintomi associati alla malattia sottostante. Gli effetti di octreotide nei diversi tipi di tumore gastroenteropancreatico sono di seguito riportati:

L'effetto di octreotide sulla dimensione del tumore, la velocità di crescita o la formazione di metastasi non è stato ancora chiaramente documentato.

Tumori carcinoidi

La somministrazione di octreotide può indurre un miglioramento dei sintomi, in modo particolare delle vampate di calore e della diarrea. In molti casi, ciò è accompagnato da livelli plasmatici decrescenti di serotonina e da una ridotta escrezione nelle urine di acido 5-idrossindolacetico.

VIPomi

La caratteristica biochimica di questi tumori è la sovrapproduzione di peptide intestinale vasoattivo (VIP). Nella maggior parte dei casi, la somministrazione di octreotide induce un sollievo della forte diarrea secretiva, tipica di questa condizione, con conseguente miglioramento della qualità di vita. A ciò si accompagna un miglioramento delle anomalie elettrolitiche, ad esempio ipopotassiemia, che permette l'interruzione della somministrazione di liquidi enterali e parenterali e di elettroliti. Il miglioramento delle condizioni cliniche si accompagna di solito a una riduzione del livelli di VIP nel plasma, che possono rientrare nei normali intervalli di riferimento.

Glucagonomi

La somministrazione di octreotide induce nella maggior parte dei casi un sostanziale miglioramento dell'eritema necrolitico migrante, tipico di questa condizione. L'effetto di octreotide sulla condizione di diabete mellito lieve, che si presenta frequentemente, non è marcato e generalmente non induce una riduzione del fabbisogno di insulina o di ipoglicemizzanti. Octreotide migliora la diarrea e quindi l'aumento di peso nei pazienti affetti da questa malattia. Sebbene la somministrazione di octreotide induca spesso un'immediata riduzione dei livelli di glucagone plasmatico, questa riduzione non si mantiene generalmente in caso di somministrazione prolungata, nonostante un miglioramento sintomatico continuo.

Prevenzione delle complicanze dopo intervento sul pancreas

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Alcuni studi hanno dimostrato che soprattutto l'incidenza della formazione di fistole si riduce con la somministrazione peri- e post-operatoria di octreotide negli interventi sul pancreas. L'incidenza di altre complicanze post-operatorie specifiche, quali la formazione di ascesso con il rischio di sepsi e pancreatite acuta, è influenzata in misura minore. Sono stati studiati pazienti candidati a resezione elettiva del pancreas e/o pancreaticodigiunostomia per quanto concerne il tumore pancreatico, il carcinoma periampollare o la pancreatite cronica.

5.2 - Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo iniezione sottocutanea, l'octreotide viene assorbito rapidamente e in modo completo. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30 minuti.

Distribuzione
Il volume di distribuzione è 0,27 l/kg e la clearance corporea totale è 160 ml/min. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 65 %. La quantità di octreotide legato alle cellule ematiche è trascurabile.

Eliminazione
L'emivita di eliminazione dopo somministrazione sottocutanea è pari a 100 minuti. Dopo iniezione endovenosa, l'eliminazione è bifasica con emivita rispettivamente di 10 e 90 minuti. Circa il 32% viene escreto immodificato nelle urine.

L'insufficienza renale non influisce sull'esposizione totale (AUC) a octreotide somministrato con iniezione sottocutanea. La capacità di eliminazione può essere ridotta nei pazienti con cirrosi epatica, ma non in pazienti con steatosi epatica.

5.3 - Dati preclinici di sicurezza
I dati preclinici non rivelano un rischio specifico per l'uomo, in base a studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Studi sugli animali hanno dimostrato un ritardo transitorio della crescita della prole, possibilmente conseguente ai profili endocrini specifici delle specie analizzate; non si è avuta evidenza di effetti fetotossici, teratogeni o sulla riproduzione.

6 - INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 - Elenco degli eccipienti
Acido lattico (S)
Bicarbonato di sodio (regolatore di pH)
Mannitolo
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 - Incompatibilità
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri, fatta eccezione dei prodotti riferiti al paragrafo 6.6.
Octreotide acetato non è stabile in soluzioni di nutrizione parenterale totale (TPN)

6.3 - Periodo di validità

Flaconcini chiusi:
50 microgrammi/ml: 18 mesi
100 microgrammi/ml: 18 mesi
500 microgrammi/ml: 21 mesi

Il prodotto deve essere utilizzato subito dopo l'apertura del flaconcino.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Soluzione diluita:
La stabilità chimica e fisica in uso per la soluzione diluita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere impiegato immediatamente dopo la diluizione. Se non viene impiegato immediatamente, l'utilizzatore sarà responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione in essere durante l'uso del medicinale.

6.4 - Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 - 8 °C).
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno al riparo dalla luce.
Durante l'uso quotidiano i flaconcini chiusi possono essere conservati a temperatura ambiente fino a 2 settimane.

Per la conservazione del prodotto diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 - Natura e contenuto del contenitore
Flaconcino da 2 ml di vetro incolore di tipo I contenente 1 ml di soluzione iniettabile chiuso con tappo in clorobutile rivestito da un film in fluorocarbone come barriera e da chiusura in alluminio di tipo flip off .

Confezioni:
1 flaconcino
5 flaconcini
30 flaconcini
E' possibile che non tutte le soluzioni siano commercializzate.

6.6 - Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Aprire i flaconcini immediatamente prima dell'uso; eventuale soluzione inutilizzata deve essere eliminata. Prima della somministrazione la soluzione deve essere controllata visivamente per la modifica di colore e la presenza di particelle.

Al fine di limitare il disagio a livello locale, si raccomanda di portare la soluzione a temperatura ambiente prima dell'iniezione. Evitare di praticare più iniezioni a brevi intervalli di tempo nella stessa sede.

Somministrazione per via sottocutanea:
Octreotide Kabi non deve essere diluito per l'uso sottocutaneo.

Somministrazione per via endovenosa:
Per l'uso endovenoso diluire octreotide con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml in rapporto non inferiore a 1 vol: 1 vol, e non superiore a 1 vol: 9 vol. Non è consigliabile la diluizione di octreotide con soluzioni di glucosio.

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

7 - TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Fresenius Kabi Italia S.r.l.
Via Camagre, 41
37063 Isola della Scala
Verona

8 - NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042036018/M - "50 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino In Vetro Da 1 ml

042036020/M - " 50 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 5 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

042036032/M - "50 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 30 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

042036044/M - "100 microgrammi/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino In Vetro Da 1 ml

042036057/M - "100 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 5 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

042036069/M - "100 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 30 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

042036071/M - "500 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino In Vetro Da 1 ml

042036083/M - "500 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 5 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

042036095/M - "500 microgrammi /ml Soluzione Iniettabile" 30 Flaconcini In Vetro Da 1 ml

9 - DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 - DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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