

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Octreotide SUN 0,05 mg/ 1 ml soluzione iniettabile
Octreotide SUN 0,1 mg/ 1 ml soluzione iniettabile
Octreotide SUN 0,5 mg/ 1 ml soluzione iniettabile
Octreotide SUN 1 mg/ 5 ml soluzione iniettabile (flaconcino multidose)

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 1 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 0,05 milligrammi di octreotide.

Una fiala da 1 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 0,1 milligrammi di octreotide.

Una fiala da 1 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 0,5 milligrammi di octreotide.

Un flaconcino multidose da 5 ml di soluzione iniettabile contiene octreotide acetato equivalente a 1 milligrammo di octreotide, 1 ml di soluzione contiene 0,2 milligrammi di octreotide.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile
Soluzione chiara incolore

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Controllo sintomatico e riduzione dei livelli plasmatici di ormone della crescita (GH) e di IGF-1 in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllata mediante chirurgia o radioterapia. L'octreotide è indicato inoltre per pazienti acromegalici non idonei o non disposti a sottoporsi all'intervento chirurgico o nel periodo che intercorre fino alla manifestazione di efficacia della radioterapia.

Sollievo dei sintomi associati a tumori endocrini gastroenteropancreatici (GEP) funzionali, ad es. tumori carcinoidi con caratteristiche di sindrome carcinoide (vedere paragrafo 5.1).

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

Prevenzione di complicanze successive all'intervento chirurgico al pancreas.

Gestione di emergenza per arrestare il sanguinamento e proteggere dalla ricomparsa del sanguinamento dovuto a varici gastroesofagee in pazienti con cirrosi. L'octreotide deve essere utilizzato in associazione con un trattamento specifico come la scleroterapia endoscopica.

Trattamento di adenomi dell'ipofisi secernenti ormoni tireostimolanti (TSH):

- quando la secrezione non è normalizzata dopo l'intervento chirurgico e/o la radioterapia

- in pazienti in cui l'intervento chirurgico sia inappropriato
- in pazienti sottoposti a radioterapia, fino a quando questa manifesti efficacia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Acromegalia

Dose iniziale: 0,05 - 0,1 mg per iniezione sottocutanea (s.c.) ogni 8 o 12 ore. L'aggiustamento del dosaggio deve basarsi sulla valutazione mensile dei livelli di GH e IGF-1 (target: GH <2,5 ng/ml, IGF-1 entro i valori della norma), sui sintomi clinici e sulla tollerabilità. Per la maggior parte dei pazienti, la dose giornaliera ottimale è di 0,3 mg. Non si deve superare la dose massima di 1,5 mg al giorno. 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 di GH e di un miglioramento dei sintomi clinici entro tre mesi dall'inizio del trattamento con octreotide.

Tumori endocrini gastroenteropancreatici

Dose iniziale: 0,05 mg una o due volte al giorno per iniezione s.c. Sulla base della risposta clinica, l'effetto sui livelli di ormoni prodotti dal tumore (in casi di tumori carcinoidi, sull'escrezione urinaria di acido 5-idrossindolacetico) e sulla tollerabilità, il dosaggio può essere aumentato gradualmente a 0,1 - 0,2 mg 3 volte al giorno. In casi eccezionali possono essere necessarie dosi più elevate. Le dosi di mantenimento devono essere aggiustate individualmente.

Nei tumori carcinoidi, in assenza di risposta di beneficio entro 1 settimana di trattamento con octreotide alla dose massima tollerata, la terapia non deve essere continuata.

Complicanze successive all'intervento chirurgico al pancreas

0,1 mg 3 volte al giorno mediante iniezione s.c. per 7 giorni consecutivi, iniziando il trattamento il giorno dell'intervento almeno 1 ora prima della laparotomia.

Sanguinamento di varici gastroesofagee

25 microgrammi/ora per 5 giorni mediante infusione endovenosa (e.v.) continua. L'octreotide può essere utilizzato in diluizione con soluzione fisiologica.

Nei pazienti cirrotici che presentano sanguinamento delle varici gastroesofagee, l'octreotide è stato ben tollerato a dosi e.v. continue fino a 50 microgrammi/ora per 5 giorni.

Trattamento di adenomi dell'ipofisi secernenti TSH

Il dosaggio generalmente più efficace è di 100 microgrammi tre volte al giorno mediante iniezione s.c. La dose può essere aggiustata in base alle risposte degli ormoni TSH e tiroidei. Per valutare l'efficacia sono necessari almeno 5 giorni di trattamento.

Uso negli anziani

Nei pazienti anziani trattati con octreotide non c'è evidenza di ridotta tollerabilità o necessità di modifica del dosaggio.

Popolazione pediatrica

L'esperienza con l'octreotide nei bambini è limitata.

Uso nei pazienti con alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con cirrosi epatica, l'emivita del farmaco può essere aumentata e necessitare di un aggiustamento del dosaggio di mantenimento.

Uso nei pazienti con alterata funzionalità renale

La funzionalità renale compromessa non influisce sull'esposizione totale (AUC; area sotto la curva) all'octreotide somministrato mediante iniezione s.c., quindi non è necessario nessun aggiustamento della dose di octreotide.

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo o endovenoso

Octreotide SUN 0,05 mg/ 1 ml soluzione iniettabile

Octreotide SUN 0,1 mg/ 1 ml soluzione iniettabile

Octreotide SUN 0,5 mg/ 1 ml soluzione iniettabile

Fiale: per le istruzioni sulla somministrazione per via e.v., vedere paragrafo 6.6.

Octreotide SUN 1 mg/ 5 ml soluzione iniettabile (flaconcino multidose): questo prodotto non deve essere utilizzato per somministrazione e.v. Esclusivamente per uso sottocutaneo.

Per le istruzioni sulla somministrazione per via s.c., vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni generali

Talvolta i tumori dell'ipofisi secernenti l'ormone della crescita (GH) possono espandersi causando gravi complicanze (ad es. difetti del campo visivo), è quindi essenziale monitorare attentamente tutti i pazienti. In caso di evidente espansione del tumore, ricorrere a procedure alternative.

Il beneficio terapeutico di una riduzione dei livelli di ormone della crescita (GH) e di una normalizzazione della concentrazione del fattore 1 di crescita insulino-simile (IGF-1) nelle pazienti affette da acromegalia potrebbe ripristinare la fertilità. Durante il trattamento con octreotide, raccomandare alle donne in età fertile l'uso di un adeguato metodo anticoncezionale, se necessario (vedere paragrafo 4.6).

Nei pazienti sottoposti a terapia prolungata con octreotide, controllare la funzionalità tiroidea.

Durante la terapia con octreotide è necessario monitorare la funzionalità epatica.

Eventi cardiovascolari

Sono stati segnalati casi comuni di bradicardia. Possono rendersi necessari aggiustamenti della dose di medicinali quali beta bloccanti, bloccanti dei canali del calcio o agenti per il controllo del bilancio dei liquidi e degli elettroliti (vedere paragrafo 4.5).

Cistifellea ed eventi associati

L'octreotide inibisce la secrezione di colecistochinina, determinando una riduzione della contrattilità della colecisti e un aumento del rischio di formazione di fango e calcoli biliari. L'incidenza di formazione di calcoli biliari nel trattamento con octreotide è stimata essere compresa tra 15 e 30%. L'incidenza nella popolazione generale è compresa tra 5 e 20%. È quindi raccomandato un esame ecografico della colecisti, prima e a intervalli di circa 6-12 mesi nel corso della terapia con octreotide. La presenza di calcoli biliari nei pazienti trattati con octreotide è ampiamente asintomatica; i calcoli sintomatici devono essere trattati con terapia di scioglimento con acidi biliari o con intervento chirurgico.

Tumori GEP endocrini

Durante il trattamento di tumori endocrini GEP, potrebbero verificarsi rari casi di improvvisa perdita del controllo sintomatico indotto dall'octreotide, con una rapida ricomparsa di sintomi gravi. Se il trattamento viene interrotto, i sintomi possono peggiorare o ricomparire.

Metabolismo del glucosio

A causa del suo effetto inibitore sul rilascio di ormone della crescita, di glucagone e di insulina, l'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 segnalata anche ipoglicemia.

Nei pazienti con insulinomi, l'octreotide, a causa della sua maggiore potenza relativa di inibizione della secrezione di GH e glucagone rispetto all'insulina, e a causa della minore durata della sua azione inibitoria sull'insulina, potrebbe aumentare l'intensità e prolungare la durata dell'ipoglicemia. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente durante l'inizio della terapia con octreotide e a ogni cambiamento del dosaggio. Le fluttuazioni marcate della concentrazione ematica di glucosio potrebbero essere ridotte da dosi inferiori, somministrate con maggiore frequenza.

I fabbisogni di insulina dei pazienti in terapia per il diabete mellito di tipo I potrebbero essere ridotti dalla somministrazione di octreotide. Nei pazienti non diabetici e in quelli affetti da diabete di tipo II con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di octreotide può indurre aumenti post-prandiali della glicemia. Si raccomanda quindi di monitorare la tolleranza di glucosio e il trattamento con antidiabetici.

Varici esofagee

Poiché dopo gli episodi di sanguinamento da varici esofagee vi è un maggior rischio di sviluppo di diabete insulino-dipendente o di cambiamenti dei fabbisogni di insulina dei pazienti con diabete pre-esistente, è obbligatorio un adeguato monitoraggio dei livelli glicemici.

Reazioni locali

In uno studio di tossicità della durata di 52 settimane condotto nei ratti, principalmente maschi, sono stati osservati sarcomi nella sede di iniezione s.c. solo dopo la somministrazione della dose più elevata (circa 8 volte la dose massima impiegata nell'uomo in base alla superficie corporea). Non si sono avute lesioni iperplastiche o neoplastiche nella sede di iniezione s.c. in uno studio di tossicità condotto per 52 settimane nei cani. In pazienti trattati con octreotide per un massimo di 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 farmaco nell'uomo (vedere paragrafo 5.3).

Nutrizione

In alcuni pazienti, l'octreotide può alterare l'assorbimento dei grassi assunti con la dieta.

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.

Octreotide soluzione iniettabile contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ml di soluzione, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

In caso di somministrazione concomitante di octreotide possono rendersi necessari aggiustamenti della dose di medicinali quali beta bloccanti, bloccanti dei canali del calcio o agenti per il controllo del bilancio dei liquidi e degli elettroliti (vedere paragrafo 4.4).

In caso di somministrazione concomitante di octreotide possono rendersi necessari aggiustamenti della dose di insulina e di medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

L'octreotide ha mostrato di ridurre l'assorbimento intestinale della ciclosporina e di ritardare quello della cimetidina.

La somministrazione concomitante di octreotide e bromocriptina aumenta la biodisponibilità 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 l'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, terfenadina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi è un numero limitato di dati (meno di 300 esiti di gravidanza) sull'uso di octreotide in donne incinte e in circa un terzo dei casi, gli esiti della gravidanza non sono noti. La maggior parte delle segnalazioni è stata ricevuta durante l'uso post-marketing di octreotide e oltre il 50% delle gravidanze esposte è stato segnalato in pazienti con acromegalia. La maggior parte delle donne è stata esposta a octreotide durante il primo trimestre di gravidanza, a dosi comprese tra 100 e 1.200 microgrammi/giorno di octreotide s.c. o tra 10 e 40 mg/mesi di octreotide LAR. Sono state segnalate anomalie congenite in circa il 4% dei casi di gravidanza per cui è noto l'esito. Per questi casi non si sospetta nessuna relazione causale con l'octreotide.

Gli studi condotti negli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità della riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

A titolo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di octreotide durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se l'octreotide venga escreto nel latte materno. Studi condotti negli animali hanno dimostrato l'escrezione di octreotide nel latte materno. Le pazienti non devono allattare al seno durante il trattamento con octreotide.

Fertilità

Non sono noti effetti dell'octreotide sulla fertilità umana. È stata osservata discesa tardiva dei testicoli nella prole nata da femmine gravide trattate durante la gravidanza e l'allattamento. L'octreotide non ha tuttavia alterato la fertilità in maschi e femmine di ratto 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

L'octreotide non altera o altera in misura trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati della necessità di prestare cautela durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari qualora manifestino capogiro, astenia/affaticamento o cefalea durante il trattamento con octreotide.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti segnalate durante il trattamento con octreotide comprendono disturbi gastrointestinali, disturbi a carico del sistema nervoso, disturbi epatobiliari e disturbi del metabolismo e nutrizionali.

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 capogiro, dolore localizzato, fango biliare, disfunzione tiroidea (ad es. riduzione dell'ormone tireostimolante [TSH], del T4 totale e del T4 libero), feci molli, alterata tolleranza al glucosio, vomito, astenia e ipoglicemia.

Tabella delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati di seguito riportati in Tabella 1 sono stati raccolti nel corso di studi clinici sull'octreotide:

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono riportati in ordine di frequenza, iniziando dalle più frequenti, in base alla seguente convenzione: molto comune (> 1/10); comune (> 1/100, < 1/10); non comune (> 1/1000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1000) molto raro (< 1/10.000), inclusi i casi isolati. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Reazioni avverse da farmaco segnalate nel corso di studi clinici

Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, disfunzioni tiroidee (ad esempio, riduzione del TSH, del T4 totale e del T4 libero)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Iperglicemia
Comune:	Ipoglicemia, alterata tolleranza al glucosio, anoressia
Non comune:	Disidratazione
Patologie del sistema nervoso	

Molto comune:	Mal di testa
Comune:	Capogiri
Patologie cardiache	
Comune:	Bradycardia
Non comune:	Tachycardia
Patologie respiratorie	
Comune:	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza
Comune:	Dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, alterazione del colore delle feci
Patologie epatobiliari	
Molto comune:	Colelitiasi
Comune:	Colecistite, aggregazione eritrocitaria biliare, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Prurito, eruzione cutanea, alopecia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Dolore localizzato nella sede dell'iniezione
Comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Comune:	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 da farmaco segnalate spontaneamente

Disturbi del sistema immunitario	Anafilassi, reazioni allergiche/da ipersensibilità
Patologie cardiache	Aritmie
Patologie epatobiliari	Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico
Patologie della cute e del	Orticaria

tessuto sottocutaneo	
Esami diagnostici	Aumento dei livelli della fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali

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

La frequenza degli eventi avversi gastrointestinali si riduce nel tempo con la continuazione del trattamento.

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

Reazioni in sede di iniezione

Dolore o sensazione di puntura, formicolio o bruciore in sede di iniezione s.c., con arrossamento e gonfiore, raramente di durata superiore ai 15 minuti. Il disagio locale può essere ridotto portando la soluzione a temperatura ambiente prima dell'iniezione o iniettando un volume inferiore utilizzando una soluzione più concentrata.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Sebbene il quantitativo di grasso escreto nelle feci possa aumentare, non esiste al presente evidenza del fatto che il trattamento a lungo termine con octreotide induca carenza nutrizionale per malassorbimento.

Enzimi pancreatici

Molto raramente è stata riferita pancreatite acuta entro le prime ore o i primi giorni del trattamento s.c. con octreotide, che si è risolta all'interruzione del farmaco. Inoltre, nei pazienti sottoposti a trattamento a lungo termine con octreotide s.c. è stata segnalata pancreatite indotta da colelitiasi.

Patologie cardiache

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 correlazione tra questi eventi e l'octreotide acetato non è stata stabilita, perché molti di questi pazienti presentavano una patologia cardiaca pre-esistente (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

È stato segnalato un numero limitato di casi di sovradosaggio accidentale con l'octreotide negli adulti e nei bambini. Negli adulti, le dosi hanno raggiunto 2.400-6.000 microgrammi/giorno somministrati per infusione continua (100-250 microgrammi/ora) o sottocutanea (1.500 microgrammi tre volte al giorno). Gli effetti indesiderati segnalati sono stati aritmia, ipotensione, arresto cardiaco, ipossia cerebrale, pancreatite, epatite, steatosi, diarrea, debolezza, letargia, perdita di peso, epatomegalia e acidosi lattica.

Nei bambini, le dosi hanno raggiunto 50-3.000 microgrammi/giorno somministrati per infusione continua (2,1-500 microgrammi/ora) o sottocutanea (50-100 microgrammi). L'unico evento avverso segnalato è stato una lieve iperglicemia.

Non è stato segnalato nessun evento avverso inatteso in pazienti affetti da tumore sottoposti a trattamento con dosaggi da 3.000-30.000 microgrammi/giorno di octreotide somministrati in dosi divise per via sottocutanea.

Il trattamento del sovradosaggio è sintomatico.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: somatostatina e analoghi, codice ATC H01CB02

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

Negli animali, l'octreotide è un inibitore del rilascio di GH, di glucagone e di insulina più potente della somatostatina, con maggior selettività per la soppressione di GH e di glucagone.

Nei soggetti normali sani l'octreotide ha dimostrato di inibire:

- il rilascio di GH stimolato dall'arginina, l'ipoglicemia indotta da esercizio fisico e insulina
- il rilascio post-prandiale di insulina, glucagone, gastrina e altri peptidi del sistema GEP; il rilascio di insulina e glucagone stimolato dall'arginina
- il rilascio dell'ormone tireostimolante (TSH) stimolato dall'ormone di liberazione della tireotropina (TRH).

Diversamente dalla somatostatina, l'octreotide inibisce la secrezione di GH principalmente nei confronti dell'insulina e la sua somministrazione non è seguita da un'ipersecrezione di rimbalzo di ormoni (ad es. GH in pazienti con acromegalia).

Nei pazienti acromegalici, l'octreotide riduce i livelli plasmatici di GH e IGF-1. Nel 90% dei pazienti si osserva una riduzione di GH del 50% o più e in circa la metà dei casi si può raggiungere una riduzione di GH sierico fino a <5 ng/ml. Nella maggior parte dei pazienti, l'octreotide riduce marcatamente i sintomi clinici della malattia, quali cefalea, gonfiore della pelle e dei tessuti molli, iperidrosi, artralgia e parestesia. Nei pazienti con un adenoma dell'ipofisi di grandi dimensioni, il trattamento con octreotide può indurre una riduzione parziale della massa tumorale.

Nei pazienti con tumori funzionali del sistema endocrino GEP, l'octreotide, in virtù dei suoi vari effetti endocrini, modifica numerose caratteristiche cliniche. Si osservano miglioramento clinico e beneficio sintomatico nei pazienti che manifestano ancora sintomi correlati al tumore nonostante le terapie precedenti, che possono comprendere intervento chirurgico, embolizzazione dell'arteria epatica e varie chemioterapie, ad es. streptozocina e 5-fluorouracile.

Gli effetti dell'octreotide sui diversi tipi di tumore sono i seguenti

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 una riduzione dei livelli plasmatici di serotonina e da una ridotta secrezione urinaria 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 dalla forte diarrea secretiva, tipica di questa condizione, con conseguente miglioramento della qualità di vita. A ciò si accompagna un miglioramento delle anomalie elettrolitiche associate, ad es. ipopotassiemia, che permette l'interruzione della somministrazione di liquidi enterali e parenterali e di elettroliti. In alcuni pazienti, la tomografia computerizzata a scansione suggerisce un rallentamento o un arresto della progressione del tumore o anche una riduzione del tumore, in particolare delle metastasi epatiche. Il miglioramento delle condizioni cliniche si accompagna di solito a una riduzione dei livelli plasmatici di VIP, 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 dell'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. L'octreotide migliora la diarrea e quindi l'aumento di peso nei pazienti affetti da questo disturbo. Sebbene la somministrazione di octreotide induca spesso un'immediata riduzione dei livelli plasmatici di glucagone, questa riduzione non si mantiene generalmente in caso di somministrazione prolungata, nonostante un miglioramento sintomatico continuo.

Gastrinomi/sindrome di Zollinger-Ellison

La terapia con inibitori della pompa protonica o agenti bloccanti il recettore H₂ in genere controlla l'ipersecrezione di acidi gastrici. Tuttavia, la diarrea, che è anch'essa un sintomo prevalente, potrebbe non essere alleviata adeguatamente dagli inibitori della pompa protonica o dagli agenti bloccanti il recettore H₂. L'octreotide può contribuire a ridurre ulteriormente l'ipersecrezione di acidi gastrici e migliorare i sintomi, compresa la diarrea, perché in alcuni pazienti induce la soppressione dei livelli elevati di gastrina.

Insulinomi

La somministrazione di octreotide determina una riduzione dell'insulina immunoreattiva circolante, che può, tuttavia, essere di breve durata (circa 2 ore). Nei pazienti con tumori operabili, l'octreotide potrebbe contribuire a ripristinare e mantenere la normoglicemia prima dell'intervento chirurgico. Nei pazienti con tumori benigni o maligni non operabili, il controllo glicemico potrebbe essere migliorato senza riduzione concomitante sostenuta dei livelli di insulina circolante.

Complicanze successive all'intervento chirurgico al pancreas

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

Sanguinamento di varici gastroesofagee

Nei pazienti che presentano sanguinamento da varici gastroesofagee dovuto a cirrosi pre-esistente, la somministrazione di octreotide insieme a un trattamento specifico (ad es. scleroterapia) è associata a un controllo migliore del sanguinamento e della ricomparsa precoce del sanguinamento, a una riduzione del fabbisogno di trasfusioni e a un miglioramento della sopravvivenza a 5 giorni. Sebbene l'esatto meccanismo di azione dell'octreotide non sia completamente chiaro, si ipotizza che il farmaco riduca il flusso ematico splancnico attraverso l'inibizione di ormoni vasoattivi (ad es. VIP, glucagone).

Trattamento di adenomi dell'ipofisi secernenti TSH

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'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 la somministrazione sottocutanea è pari a 100 minuti. Dopo l'iniezione endovenosa, l'eliminazione è bifasica con emivite rispettivamente di 10 e 90 minuti. La maggior parte del peptide viene eliminata attraverso le feci, mentre circa il 32% viene escreto immodificato nelle urine.

Popolazioni particolari di pazienti

L'alterazione della funzionalità renale non ha influito sull'esposizione totale (AUC) all'octreotide somministrato mediante iniezione s.c.

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 di tossicità acuta e a dosi ripetute, di genotossicità, di cancerogenesi e di tossicità della riproduzione condotti negli animali non hanno evidenziato specifiche problematiche per la sicurezza nell'uomo.

Gli studi sulla riproduzione condotti negli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni, embrio/fetali o altri effetti sulla riproduzione dovuti all'octreotide somministrato a dosi parenterali massime di 1 mg/kg/giorno. È stato osservato un certo ritardo della crescita fisiologica nella prole dei ratti; questo effetto è stato transitorio ed era attribuibile all'inibizione di GH indotta da 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, si è osservata una riduzione della crescita e della maturazione nella prole F1 nata da femmine gravide trattate con octreotide durante l'intero periodo di gravidanza e di allattamento. È stata osservata discesa tardiva dei testicoli nella prole F1, ma la fertilità dei cuccioli maschi F1 interessati dall'effetto è rimasta normale. Quindi, le suddette osservazioni erano transitorie e sono state considerate conseguenze dell'inibizione di GH.

Potenziale cancerogeno/tossicità cronica

Nei ratti trattati con octreotide acetato a dosi giornaliere massime di 1,25 mg/kg di peso corporeo, sono stati osservati fibrosarcomi, prevalentemente in alcuni maschi, nella sede di iniezione s.c. dopo 52, 104 e 113/116 settimane. Si sono riscontrati tumori locali anche nei ratti di controllo, sebbene lo sviluppo di questi tumori sia stato attribuito ad alterata fibroplasia prodotta da effetti irritanti sostenuti nella sede di iniezione, potenziati dal veicolo acidificante acido lattico/mannitolo. Questa reazione tissutale aspecifica sembrava essere caratteristica dei ratti. Non sono state osservate lesioni neoplastiche nei topi trattati con iniezioni s.c. giornaliere di octreotide a dosi fino a 2 mg/kg per 98 settimane o nei cani trattati con dosi s.c. giornaliere di farmaco per 52 settimane.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio acetato triidrato
Acido acetico glaciale
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili
Fenolo (solo nei flaconcini multidose)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Fiale e flaconcini multidose: 2 anni.

Fiale:

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'apertura.

Flaconcini multidose:

Validità dopo la prima apertura: I flaconcini non aperti devono essere utilizzati entro 2 settimane e conservati in frigorifero (2 - 8 °C). Al fine di prevenire la contaminazione, si raccomanda di non forare il cappuccio del flaconcino più di 10 volte.

Fiale e flaconcini multidose:

La stabilità chimica e fisica della soluzione diluita sono state dimostrate per 8 ore a 25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere impiegato immediatamente dopo la diluizione. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiale non aperte:

Conservare in frigorifero (2 - 8 °C). Non congelare. Conservare le fiale nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

Le fiale possono anche essere conservate a 25 °C per un massimo di due settimane.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Flaconcini multidose non aperti:

Conservare in frigorifero (2 - 8 °C). Non congelare. Conservare il flaconcino nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

I flaconcini possono anche essere conservati a 25 °C per un massimo di due settimane.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale: 1 ml di soluzione in una fiala di vetro incolore.

Confezioni da 5, 10 o 30 fiale.

Flaconcini multidose: 5 ml di soluzione in un flaconcino di vetro incolore.

Confezioni da 1, 10 o 30 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Fiale:

Aprire le fiale immediatamente prima dell'uso. Un'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Per ridurre il fastidio nella sede di iniezione, lasciare scaldare la soluzione a temperatura ambiente prima di praticare l'iniezione. Evitare iniezioni multiple nella stessa sede a brevi intervalli di tempo.

Somministrazione per via sottocutanea:

Octreotide SUN deve essere somministrato non diluito per via sottocutanea.

Somministrazione per via endovenosa:

Per l'uso e.v., octreotide deve essere diluito con soluzione fisiologica in rapporto non inferiore a 1 vol : 1 vol e non superiore a 1 vol : 9 vol. Poiché l'octreotide può influenzare l'omeostasi del glucosio, si raccomanda di utilizzare soluzione fisiologica salina piuttosto che destrosio. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

Flaconcini multidose:

Octreotide SUN 200 µg/ml deve essere somministrato solo per via sottocutanea.

Somministrazione per via sottocutanea:

Octreotide SUN deve essere somministrato non diluito per via sottocutanea.

Al fine di evitare contaminazione, si raccomanda di non forare il cappuccio del flaconcino più di 10 volte.

Per ridurre il fastidio nella sede di iniezione, lasciare scaldare la soluzione a temperatura ambiente prima di praticare l'iniezione. Evitare iniezioni multiple nella stessa sede a brevi intervalli di tempo.

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

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Paesi Bassi

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

AIC n.: 041156011 – “0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile” 5 fiale in vetro da 1 ml

AIC n.: 041156023 – “0,1 mg/1 ml soluzione iniettabile” 5 fiale in vetro da 1 ml

AIC n.: 041156035 – “0,5 mg/1 ml soluzione iniettabile” 5 fiale in vetro da 1 ml

AIC n.: 041156047 – “1 mg/5 ml soluzione iniettabile” 1 flaconcino multidose in vetro da 5 ml

AIC n. 041156050 - “0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile” 10 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 041156062 - “0,05 mg/1 ml soluzione iniettabile” 30 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 041156074 - “0,1 mg/1 ml soluzione iniettabile” 10 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 041156086 - “0,1 mg/1 ml soluzione iniettabile” 30 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 041156098 - “0,5 mg/1 ml soluzione iniettabile” 10 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 041156100 - “0,5 mg/1 ml soluzione iniettabile” 30 fiale in vetro da 1 ml

AIC n. 041156112 - “1 mg/5 ml soluzione iniettabile” 10 flaconcini multidose in vetro da 5 ml

AIC n. 041156124 - “1 mg/5 ml soluzione iniettabile” 30 flaconcini multidose in vetro da 5 ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08-11-2011

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO