# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Octreotide GP-Pharm 50 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Octreotide GP-Pharm 100 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Octreotide GP-Pharm 200 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

Octreotide GP-Pharm 500 microgrammi/ml, soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 50 microgrammi di octreotide come octreotide acetato (come base libera).

Ogni fiala con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 100 microgrammi di octreotide come octreotide acetato (come base libera).

Ogni fiala con 1 ml di soluzione iniettabile contiene 500 microgrammi di octreotide come octreotide acetato (come base libera).

Ogni flaconcino con 5 ml di soluzione iniettabile contiene 1 mg di octreotide come octreotide acetato equivalente a 200 microgrammi/ml.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Liquido incolore, trasparente, praticamente privo di particelle solide.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

a) Per migliorare i sintomi associati ai tumori endocrini gastroenteropancreatici, come i carcinoidi con le caratteristiche della sindrome da carcinoide, VIPomi, glucagonomi, gastrinomi/sindrome di Zollinger-Ellison (solitamente insieme a terapia selettiva con $H_2$-antagonista con o senza antacidi), insulinomi (per il controllo pre-operatorio dell'ipoglicemia e per la terapia di mantenimento) e GRFomi.

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

Octreotide non costituisce un trattamento antitumorale e quindi non è curativo in questo gruppo di pazienti.

b) Nel controllo sintomatico e nella riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e della Somatomedina-C in pazienti con acromegalia:
- nel trattamento a breve termine prima della chirurgia pituitaria, o
- nel trattamento a lungo termine nei pazienti che non sono adeguatamente controllati con la chirurgia pituitaria, trattamento con agonisti della dopamina, radioterapia o nel periodo intermedio fino a quando la radioterapia diventi efficace.

Octreotide è indicato nei pazienti acromegalici che non sono candidati all'intervento chirurgico.
L'evidenza da studi a breve termine dimostra che la dimensione del tumore è ridotta in alcuni pazienti (prima della chirurgia); l'ulteriore restringimento del tumore, tuttavia, non può essere previsto come una caratteristica del trattamento a lungo termine.

c) Prevenzione delle complicanze secondarie all'intervento chirurgico sul pancreas.

d) Trattamento di pronto soccorso per fermare l'emorragia e per offrire una protezione dall'emorragia ricorrente da varici gastro-esofagee nei pazienti con cirrosi epatica. Octreotide deve essere impiegato in combinazione con un trattamento specifico come la scleroterapia endoscopica.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

i) *Tumori carcinoidi, VIPomi, glucagonomi, gastrinomi/sindrome di Zollinger-Ellison, insulinomi, GRFomi*

*Adulti*

Inizialmente si raccomanda di impiegare una dose da 50 microgrammi una o due volte al giorno per iniezione sottocutanea.
I pazienti che si auto-somministrano il farmaco tramite iniezione sottocutanea devono ricevere precise indicazioni dal medico o dall'infermiere.
Il fastidio locale può essere ridotto lasciando che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima di effettuare l'iniezione. Evitare le iniezioni multiple a brevi intervalli nella stessa sede.

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).

I flaconcini devono essere aperti solo immediatamente prima della somministrazione e ogni eventuale residuo di soluzione eliminato.

A seconda della risposta, il dosaggio può essere gradualmente aumentato a 200 microgrammi tre volte al giorno. In circostanze eccezionali, possono essere richiesti dosaggi superiori. I dosaggi di mantenimento sono variabili.

Nei tumori carcinoidi, se non si manifesta alcun effetto benefico entro una settimana, si raccomanda di non continuare la terapia.

(ii) *Acromegalia*

*Adulti*

Da 100 a 200 microgrammi tre volte al giorno per iniezione sottocutanea.

Vedere paragrafo 4.2 (i)

L'aggiustamento della dose deve basarsi sulla misurazione mensile del livello di GH e IGF-1 (target: GH < 2,5 ng/mL; IGF-1 entro il limite normale) e sintomi clinici e sulla tollerabilità. Nella maggior parte dei pazienti, il dosaggio giornaliero ottimale è -0,3 mg. Non deve essere superata la dose giornaliera di 1,5 mg. Per i pazienti su dosaggi stabili di octreotide, il controllo di GH deve essere condotto ogni sei mesi.

La terapia deve essere interrotta se entro tre mesi dall'inizio del trattamento con Octreotide non si registra né un calo significativo dei livelli dell'ormone della crescita (GH) né un miglioramento della sintomatologia clinica.

*(iii) Complicanze da intervento chirurgico sul pancreas*

Si raccomanda una dose di 0,1 mg 3 volte al giorno per iniezione sottocutanea per 7 giorni consecutivi, iniziando il giorno dell'intervento almeno un'ora prima della laparotomia. Consultare il paragrafo 4.2 (i) per maggiori informazioni sull'iniezione sottocutanea.

*(iv) Emorragie da varici gastro-esofagee*

Si raccomanda una dose di 25 mcg/ora per infusione continua durante il periodo dell'emorragia seguita da 2 - 3 giorni di trattamento (o per un periodo di tempo superiore) in base al rischio di emorragia ricorrente. Octreotide GP-Pharm può essere diluito in soluzione fisiologica.

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

Dosi fino a 50 mcg/ora somministrate per infusione endovenosa continua per 5 giorni sono ben tollerate nei pazienti con cirrosi ed emorragia da varici gastro-esofagee.

*(v) Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Octreotide non sono ancora state stabilite nei bambini.

*(vi) Utilizzo negli anziani*

Nei pazienti anziani trattati con Octreotide, non si è evidenziata una ridotta tolleranza né è stato necessario modificare il dosaggio.

*(vii) Utilizzo nei pazienti con insufficienza epatica*

Nei pazienti con cirrosi epatica l'emivita del farmaco potrebbe aumentare, ne consegue che potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose di mantenimento.

Modo di somministrazione

La via di somministrazione raccomandata è sottocutanea. Tuttavia, nei casi in cui sia necessaria una risposta rapida, ad esempio le crisi da carcinoidi; la dose iniziale raccomandata di Octreotide (50 microgrammi) può essere somministrata per via endovenosa come bolo monitorando il battito cardiaco. In questo caso sarà necessaria la diluizione del prodotto come descritto sotto.

Per la somministrazione endovenosa in bolo Octreotide 100 microgrammi/ml deve essere diluito con soluzione di sodio cloruro 0,9% p/v con un rapporto di 1:1 per ottenere la dose raccomandata da 50 microgrammi. La diluizione di Octreotide con soluzione di glucosio non è raccomandata. Si consiglia inoltre il monitoraggio con ECG.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, consultare il paragrafo 6.6

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'octreotide o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

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).*

## 4.4 Avvertenze e precauzioni speciali per l'impiego

*Generale*

Siccome i tumori pituitari secernenti l'ormone della crescita a volte si estendono causando gravi complicanze (ad es. difetti del campo visivo), è essenziale che tutti i pazienti siano attentamente monitorati. Nell'evenienza di comparsa di espansione del tumore, devono essere valutate procedure alternative.

Octreotide deve essere utilizzato solo sotto supervisione di personale medico ospedaliero specialistico con le strutture appropriate disponibili per la diagnosi e la valutazione della risposta.

La funzionalità tiroidea deve essere monitorata nei pazienti in trattamento cronico con Octreotide.

La funzionalità epatica deve essere monitorata nel corso del trattamento con Octreotide.

*Eventi cardiovascolari correlati*

Sono stati segnalati casi non comuni di bradicardia. Potrebbe essere necessario l'aggiustamento della dose di farmaci quali beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio o agenti per la regolazione del bilancio idrico ed elettrolitico.

*Tumori endocrini gastroenteropancreatici (GEP)*

Solo raramente può manifestarsi un'occasionale sfuggita del controllo sintomatico da parte di Octreotide dei tumori endocrini gastroenteropancreatici, con repentino peggioramento della sintomatologia.

*Metabolismo glucidico*

Nei pazienti con insulinoma, octreotide potrebbe aumentare l'entità e prolungare la durata dell'ipoglicemia. Ciò è dovuto al fatto che octreotide è relativamente più potente nell'inibire la secrezione dell'ormone della crescita e del glucagone rispetto all'inibizione dell'insulina ed anche perché l'effetto inibente sull'insulina è di minore durata.

Tali pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione all'inizio della terapia con Octreotide e ad ogni variazione del dosaggio. Le significative fluttuazioni della glicemia possono essere ridotte somministrando dosaggi più frequenti di Octreotide.

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).*

Octreotide può ridurre il fabbisogno di insulina nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I. Nei pazienti non diabetici e nei diabetici di tipo II con riserve parzialmente intatte di insulina, la somministrazione di Octreotide può causare aumenti della glicemia ai pasti. Si raccomanda di monitorare la tolleranza al glucosio e il trattamento antidiabetico.
Octreotide può ridurre il fabbisogno insulinico o per l'ipoglicemia orale nei pazienti con diabete mellito.

*Colecisti ed eventi correlati*
Si raccomanda l'esame ecografico della colecisti per l'individuazione dei calcoli prima e dopo un intervallo compreso tra 6 e 12 mesi nel corso della terapia con Octreotide, in quanto nel corso di trattamenti cronici con Octreotide è stata rilevata la presenza di calcoli biliari. La presenza di calcoli biliari in pazienti trattati con octreotide è normalmente asintomatica; il trattamento dei calcoli sintomatici è quello normalmente in uso.

*Varici esofagee*
Siccome gli episodi di emorragia dalle varici esofagee comportano un maggiore rischio di sviluppo di diabete insulino-dipendente o variazioni del fabbisogno di insulina, è cruciale il monitoraggio dei livelli di glicemia nei pazienti con diabete pre-esistente.

*Alimentazione*
In alcuni pazienti Octreotide potrebbe alterare l'assorbimento lipidico dagli alimenti.
Sono stati riportati livelli ridotti di vitamina $B_{12}$ e anomalie del test di Schilling in alcuni pazienti trattati con octreotide. Nei pazienti con anamnesi di deficienza di vitamina $B_{12}$ si raccomanda di monitorare i livelli di vitamina $B_{12}$ nel corso del trattamento con octreotide.

*Fertilità*
La diminuzione della fertilità può essere risolta durante la terapia dell'acromegalia con octreotide.

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).*

**4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione**

É stato riportato che Octreotide riduce l'assorbimento intestinale della ciclosporina e ritarda quello della cimetidina.

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

Dati limitati di letteratura indicano che gli analoghi della somatostatina potrebbero diminuire la clearance metabolica dei composti noti per essere metabolizzati dall'enzima citocromo P450, evento che potrebbe essere secondario alla soppressione dell'ormone della crescita. Non essendo possibile escludere che l'octreotide possa causare questo effetto, gli altri farmaci metabolizzati soprattutto dall'enzima CYP3A4 e con basso indice terapeutico vanno utilizzati, quindi, con cautela (ad es. chinidina, terfenadina).

**4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'utilizzo di octreotide durante la gravidanza. Studi sugli animali hanno dimostrato un ritardo transitorio della crescita nella prole prima dello svezzamento, probabilmente conseguente ai profili endocrini specifici della specie studiata, ma non vi è evidenza di effetti fetotossici, teratogeni o altri effetti sulla riproduzione. Octreotide non deve comunque essere somministrato durante la gravidanza a meno che le circostanze non lo rendano chiaramente necessario.

Allattamento al seno

Non sono disponibili dati sull'utilizzo di Octreotide durante l'allattamento. Le donne in trattamento con Octreotide non dovrebbero allattare al seno i loro figli.

Fertilità

Octreotide non ha diminuito la fertilità nei ratti a dosi massime di 1000 mcg/kg/die, il che rappresenta 7x l'esposizione umana basata sulla superficie corporea.

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).*

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

I dati sugli effetti di Octreotide sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari non sono disponibili.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti, riportati nel corso del trattamento con Octreotide, comprendono patologie gastrointestinali, patologie del sistema nervoso, patologie epatobiliari, disturbi del metabolismo e della nutrizione.

Gli effetti indesiderati più comuni nelle sperimentazioni cliniche con octreotide sono stati: diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, mal di testa, colelitiasi, iperglicemia e stipsi. Altri effetti indesiderati comunemente riportati sono stati: vertigini, dolore localizzato, colica biliare, disfunzione della tiroide (ad es., diminuzione dell'ormone stimolante la tiroide [TSH], diminuzione di T4 totale e T4 libera), feci molli, ridotta tolleranza al glucosio, vomito, astenia e ipoglicemia.

In rari casi, gli effetti indesiderati gastrointestinali possono assomigliare all'occlusione intestinale acuta con progressiva distensione addominale, grave dolore epigastrico, tensione addominale e reazione di difesa addominale.

Dolore o sensazione di dolore acuto, formicolio o bruciore nel sito dell'iniezione sottocutanea, con rossore e gonfiore, raramente di durata superiore a 15 minuti. Il fastidio locale può essere ridotto lasciando che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente, prima dell'iniezione.

Benché la secrezione grassa fecale possa aumentare, ad oggi non vi è evidenza che il trattamento a lungo termine con octreotide abbia comportato una deficienza nutrizionale dovuta a malassorbimento.

Per ridurre gli effetti collaterali gastrointestinali, si consiglia di evitare la somministrazione di octreotide vicino ai pasti, ovvero effettuando l'iniezione tra un pasto e l'altro o prima di andare a letto.

In rari casi, sono stati riportati casi di pancreatite acuta; generalmente, questo effetto è

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).*

normalmente osservato entro le prime ore o giorni di trattamento con Octreotide e si risolve interrompendo il trattamento. In aggiunta, vi sono stati casi di pancreatite indotta da colelitiasi in pazienti in trattamento cronico con Octreotide.

Ci sono stati rapporti isolati di colica biliare dopo l'interruzione repentina del farmaco in pazienti acromegalici nei quali si erano sviluppati colelitiasi o calcoli biliari.

Sia nei pazienti acromegalici che affetti da sindrome da carcinoide sono state osservate modifiche dell'ECG come il prolungamento dell'intervallo QT, deviazione assiale, ripolarizzazione precoce, basso voltaggio, transizione R/S, progressione precoce dell'onda R e modifiche non specifiche dell'onda ST-T. Non è ancora stata stabilita la relazione tra questi eventi e il trattamento con octreotide acetato in quanto molti pazienti con acromegalia o con carcinoidi presentano cardiopatie concomitanti (consultare il paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

I seguenti effetti indesiderati, elencati in Tabella 1, sono stati accumulati dagli studi clinici con octreotide:

Gli effetti indesiderati (Tabella 1) sono classificati per frequenza, il più frequente per primo, secondo la seguente convenzione: molto comune (> 1/10); comune (> 1/100, < 1/10); non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1.000) molto raro (< 1/10.000), incluse segnalazioni isolate. In ogni gruppo di frequenze, gli effetti indesiderati sono classificati in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1 - Effetti indesiderati segnalati negli studi clinici**

| | |
|---|---|
| **Patologie endocrine** | |
| Comuni: | ipotiroidismo, disfunzione della tiroide (ad es., diminuzione del TSH, diminuzione di T4 totale e libera) |
| **Disturbi del metabolismo e della nutrizione** | |
| Molto comuni: | iperglicemia |

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).*

| | |
|---|---|
| Comuni: | ipoglicemia, ridotta tolleranza al glucosio, anoressia |
| Non comuni: | disidratazione |
| **Patologie cardiache** | |
| Comuni: | bradicardia |
| Non comuni: | tachicardia |
| **Patologie respiratorie** | |
| Comuni: | dispnea |
| **Patologie gastrointestinali** | |
| Molto comuni: | diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza |
| Comuni: | dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, scolorimento delle feci |
| Rari: | occlusione intestinale acuta, grave dolore epigastrico, tensione addominale e reazione di difesa addominale, pancreatite acuta<br><br>pancreatite indotta da colelitiasi |
| **Patologie del sistema nervoso** | |
| Molto comuni: | emicrania |
| Comuni: | vertigini |
| **Patologie epatobiliari** | |
| Molto comuni: | colelitiasi |
| Comuni: | colecistiti, calcoli biliari, iperbilirubinemia |

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).*

| | |
|---|---|
| | |
| **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** | |
| Comuni: | prurito, eruzione cutanea, alopecia |
| **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** | |
| Comuni: | gonfiore e irritazione |
| Molto comuni: | dolore nella sede di somministrazione |
| **Indagini** | |
| Comuni: | livelli delle transaminasi elevati |

Post-commercializzazione

Gli effetti indesiderati presentati nella Tabella 2 riportati spontaneamente sono stati segnalati volontariamente e non è stato sempre possibile stabilirne con affidabilità la frequenza o il nesso causale con l'esposizione al farmaco.

**Tabella 2 - Effetti indesiderati derivati da segnalazioni spontanee**

| | |
|---|---|
| **Disturbi del sistema immunitario** | Reazioni di anafilassi, allergia/ipersensibilità. |
| **Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei** | Orticaria |
| **Patologie epatobiliari** | Pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico |
| **Patologie cardiache** | Aritmie |
| **Indagini** | Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di |

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).*

| | |
|---|---|
| | gamma-glutamil transferasi |

**4.9 Sovradosaggio**

Non è stata riportata alcuna reazione potenzialmente fatale in seguito a sovradosaggio. La massima dose singola somministrata a un adulto è stata di 1 mg per iniezione endovenosa in bolo. I segni e i sintomi osservati sono stati breve calo del ritmo cardiaco, rossore del viso, crampi addominali, diarrea, una sensazione di vuoto nello stomaco e nausea, che si sono risolti entro ventiquattr'ore dalla somministrazione del farmaco.

Un paziente ha segnalato di aver ricevuto un sovradosaggio accidentale di Octreotide per infusione continua (250 microgrammi all'ora per quarantottore invece di 25 microgrammi all'ora). Non ha manifestato effetti collaterali.

Le dosi fino a 2000 microgrammi di octreotide somministrate come iniezione sottocutanea t.i.d per alcuni mesi sono state ben tollerate.

Non è stata riportata alcuna reazione potenzialmente fatale in seguito a sovradosaggio acuto.

La gestione del sovradosaggio è sintomatica.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

**5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: Inibitore dell'ormone della crescita (codice ATC H01CB02).

Octreotide è un analogo octapeptidico sintetico della somatostatina presente in natura con effetti farmacologici similari, ma con una durata d'azione più lunga. Inibisce la secrezione dei peptidi del sistema endocrino gastroenteropancreatico e dell'ormone della crescita.

Negli animali, Octreotide è un inibitore del rilascio dell'ormone della crescita, del glucagone e dell'insulina più potente rispetto alla somatostatina con selettività superiore per la soppressione dell'ormone della crescita e del glucagone.

Nei soggetti sani normali Octreotide inibisce:

- Il rilascio dell'ormone della crescita stimolato dall'arginina, l'ipoglicemia indotta dall'esercizio e dall'insulina;

- Il rilascio post-prandiale di insulina, glucagone, gastrina, altri peptidi del sistema

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).

gastroenteropancreatico; rilascio di insulina e glucagone stimolato da arginina

• Rilascio dell'ormone stimolante la tiroide stimolato dall'ormone rilasciante tirotropina.

A differenza della somatostatina, octreotide inibisce la secrezione di GH preferibilmente rispetto all'insulina e la sua somministrazione non è seguita da ipersecrezione di ormoni con effetto rebound (ovvero, GH in pazienti con acromegalia.

Nei pazienti acromegalici Octreotide abbassa i livelli plasmatici di GH e IGF-1. Una riduzione di GH del 50% o superiore avviene in massimo il 90% dei pazienti e una riduzione di GH plasmatico a < 5 ng/mL può essere ottenuta in circa metà dei casi. Nella maggior parte dei pazienti, Octreotide riduce in maniera significativa i sintomi clinici come mal di testa, gonfiore della cute e dei tessuti molli, iperidrosi, artralgia e parestesia. Nei pazienti con adenomi pituitari di grosso volume, Octreotide potrebbe causare una riduzione della massa tumorale.

Nei pazienti con tumori funzionali del sistema endocrino GEP Octreotide, a causa del suoi diversi effetti endocrini, modifica numerose caratteristiche. Miglioramento clinico e beneficio sintomatico si verificano nei pazienti che hanno ancora sintomi correlati ai tumori nonostante precedenti terapie, tra le quali chirurgia, embolizzazione dell'arteria epatica e varie chemioterapie, ad es. streptozotocina e 5-fluorouracile.

Per i suoi diversi effetti endocrini, Octreotide modifica differenti funzioni cliniche nei pazienti con tumori del sistema endocrino gastroenteropancreatico. I suoi effetti nei differenti tipi di tumori sono i seguenti:

*Tumori carcinoidi:* Octreotide può causare un sollievo dei sintomi, in particolare delle vampate e della diarrea. In alcuni casi, è accompagnato da un calo dei valori plasmatici di serotonina e dalla ridotta secrezione dell'acido acetico 5-idrossiindolo nelle urine.

*VIPomi:* Nella maggior parte dei casi, Octreotide allevia la grave diarrea secretoria tipica di questa condizione, con conseguente miglioramento della qualità di vita. Comporta un miglioramento secondario delle anomalie litiche come l'ipocaliemia, riducendo la somministrazione enterale e parenterale di fluidi ed elettroliti. Il miglioramento clinico è

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).*

normalmente accompagnato dalla riduzione dei livelli plasmatici del VIP, spesso nell'intervallo dei valori normali.

*Glucagonomi:* Octreotide produce un miglioramento del rash necrolitico migratorio caratteristico nella maggior parte dei pazienti. Il suo effetto sul diabete mellito in forma lieve, che si presenta frequentemente, è variabile. Octreotide determina un miglioramento della diarrea, e quindi un aumento di peso, nei pazienti che ne sono affetti. La sua somministrazione spesso porta a una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucagone, che non sono generalmente mantenuti a lungo termine, nonostante il continuo miglioramento dei sintomi.

*Gastrinomi/sindrome di Zollinger-Ellison:* nonostante la terapia con inibitori della pompa protonica o agenti bloccanti i recettori $H_2$ controlli la ricorrente ulcerazione peptica che risulta dalla ipersecrezione cronica di acido gastrico stimolata da gastrina, tale controllo può essere incompleto. La diarrea può anche essere un sintomo preminente non alleviato da questa terapia. Octreotide, da solo o insieme agli antagonisti dei recettori $H_2$, può ridurre la ipersecrezione di acido gastrico e migliorare i sintomi, inclusa la diarrea. Anche altri sintomi che potrebbero verificarsi a causa della produzione peptidica del tumore, come le vampate, possono essere alleviati. I livelli gastrici plasmatici diminuiscono in alcuni pazienti.

*Insulinomi:* Octreotide determina un calo nell'insulina immunoreattiva circolante, che può, tuttavia, essere di breve durata (circa due ore). Nei pazienti con tumori operabili può aiutare a ripristinare e mantenere la normoglicemia prima dell'intervento. Nei pazienti con tumori benigni o maligni non operabili, il controllo glicemico può essere migliorato senza la riduzione sostenuta concomitante nei livelli di insulina circolante.

*GRFomi:* Octreotide determina il miglioramento delle caratteristiche e dei sintomi dell'acromegalia risultante da GRFoma. Questo è probabilmente dovuto all'inibizione del fattore rilasciante l'ormone della crescita e alla secrezione dell'ormone della crescita e può seguire una riduzione dell'allargamento pituitario.

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).*

Per i pazienti sottoposti a chirurgia pancreatica, la somministrazione peri- e post-operatoria di Octreotide riduce l'incidenza di complicanze postoperatorie tipiche (ad es. fistola pancreatica, ascesso e successiva sepsi, pancreatite acuta postoperatoria).
Nei pazienti che presentano emorragie dalle varici gastro-esofagee dovute a cirrosi concomitante, la somministrazione di Octreotide in combinazione con un trattamento specifico (ad es. scleroterapia) è associata a un controllo migliore delle emorragie e delle emorragie ricorrenti precoci, a una minore necessità di trasfusioni e a una maggiore sopravvivenza a 5 giorni. Mentre il modo di azione preciso di Octreotide non è completamente evidente, si presuppone che Octreotide riduca il flusso ematico splancnico attraverso l'inibizione di ormoni vaso-attivi (ad es. VIP, glucagone).

*Acromegalia:* Octreotide abbassa i livelli plasmatici di GH e/o somatomedina C. Nella maggior parte dei pazienti Octreotide riduce significativamente i sintomi clinici, come mal di testa, gonfiore cutaneo e dei tessuti molli, iperidrosi, artralgia e parestesia.

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).*

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

**Assorbimento**

A seguito del trattamento sottocutaneo, Octreotide viene rapidamente e completamente assorbito. Il picco della concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 30 minuti.

**Distribuzione**

Il volume di distribuzione è 0,27 l/kg e la clearance totale corporea è di 160 ml/min. Il legame con le proteine plasmatiche è del 65%. La quantità di Octreotide legata alle cellule ematiche è insignificante.

**Eliminazione**

L'emivita di eliminazione dopo trattamento sottocutaneo è di 100 minuti. Dopo trattamento endovenoso l'eliminazione è bifasica con un'emivita di 10 e 90 minuti, rispettivamente.

**Popolazioni speciali**

L'insufficienza renale non influisce sull'esposizione totale (AUC) a octreotide somministrato per iniezione s.c.

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

**Tossicità acuta**

Studi sulla tossicità acuta effettuati con octreotide nelle cavie hanno mostrato che LD50 è 72 mg/kg per IV e 470 mg/kg per via sottocutanea. Nei topi, LD50 è stata di 18 mg/kg (IV). Octreotide acetato è stato ben tollerato dai cani che hanno ricevuto fino a 1 mg/kg per bolo IV.

**Tossicità dopo somministrazione ripetuta**

Uno studio sulla tossicità nei cani di 26 settimane, con dosi IV fino a 0,5 mg/kg, bid, ha mostrato variazioni progressive nelle cellule pituitarie acidofile che contengono prolattina. Ulteriori indagini hanno mostrato che questa variazione era nell'intervallo fisiologico e apparentemente

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).*

non era correlata alla somministrazione di octreotide. Non sono state osservate variazioni significative nei livelli plasmatici degli ormoni. Scimmie femmina Rhesus che hanno ricevuto 0,5 mg/kg bid per 3 settimane non hanno evidenziato variazioni pituitarie né variazioni nei livelli plasmatici di GH, prolattina o glucosio.

**Tolleranza locale**

Mentre il veicolo acido ha prodotto infiammazione e fibroplasie nei topi dopo iniezioni ripetute, non è stata riscontrata alcuna evidenza di reazioni di ipersensibilità dovute a octreotide acetato nel modello di cavia dopo la somministrazione intradermica.

In uno studio tossicologico su ratti prevalentemente maschi, i sarcomi sono stati osservati nel sito di iniezione sottocutanea dopo 52 settimane, ma solo con la dose massima (circa quaranta volte la dose massima usata nell'uomo). In uno studio tossicologico di 52 settimane nei cani, nessuna lesione iperplastica o neoplastica è stata osservata nel sito di iniezione sottocutanea. Non è stato riportato nessun caso di formazione tumorale nel sito di iniezione nei pazienti trattati con octreotide per periodi fino a 15 anni. Tutte le informazioni disponibili ad oggi indicano che i risultati ottenuti nei ratti sono specie-specifici e non sono rilevanti per l'uso del farmaco nell'uomo.

**Mutagenicità**

Octreotide e/o i suoi metaboliti erano senza potenziale mutageno nei test in vitro standard. Un aumento dei cambiamenti cromosomici in cellule di criceto cinesi V79 è stato osservato in vitro, nonostante solo con elevate concentrazioni citotossiche. Nei linfociti umani incubati con octreotide acetato in vitro i cambiamenti cromosomici non sono aumentati. Non è stata osservata attività blastogena in vivo (test del micronucleo nelle cavie).

**Carcinogenicità**

Studi con i topi trattati con octreotide sottocutaneo in dosi giornaliere fino a 1,25 mg/kg di peso corporeo, la presenza di fibrosarcomi, dopo 52, 104 e 113/116 settimane è stata osservata in alcuni animali, principalmente femmine. Sono inoltre comparsi tumori locali nel gruppo di controllo dei topi, tuttavia i tumori sono stati correlati a fibroplasie disorganizzate prodotte da

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).*

effetti irritanti del veicolo acido. Nelle cavie che hanno ricevuto iniezioni s.c. giornaliere di octreotide in dosi fino a 2 mg/kg per 98 settimane, non sono state osservate lesioni neoplastiche.
Lo studio sulla carcinogenicità sui topi ha inoltre rivelato carcinomi endometriali, statisticamente significativi per la dose massima sottocutanea di 1,25 mg/kg/die. Questa osservazione è stata associata a un aumento dell'endometrite, un numero ridotto di corpi lutei, una riduzione degli adenomi del seno e la presenza di dilatazione luminale e utero ghiandolare, suggerendo uno squilibrio ormonale. I dati disponibili indicano che i tumori ormone-dipendenti osservati nei topi sono specie-specifici e quindi non rilevanti per l'uomo.

**Tossicità nella riproduzione**

Lo studio sulla fertilità nonché gli studi sugli effetti pre-, peri- e post-natale nei ratti non hanno rivelato eventi indesiderati sulla capacità riproduttiva o sullo sviluppo fetale con dosi fino a 1 mg/kg/die per via sottocutanea. È stato osservato un ritardo transitorio della crescita della prole prima dello svezzamento che può essere dovuto all'inibizione di GH dovuta all'eccessiva attività farmacodinamica.
I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia sulla sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Gli studi sugli animali hanno evidenziato un ritardo transitorio della crescita della prole, possibilmente dovuta all'azione farmacodinamica di octreotide, tuttavia non sono stati evidenziati effetti fetotossici, teratogeni o di altro tipo sulla riproduzione.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

- Fiale (50 microgrammi/ml, 100 microgrammi /ml e 500 microgrammi/ml):

  Acqua per preparazioni iniettabili

  Glicina

  Acido cloridrico

  Mannitolo

- Flaconcini multidose da 5 ml (200 microgrammi/ml):

  Acqua per preparazioni iniettabili

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).*

Fenolo

Glicina
Acido cloridrico
Mannitolo

**6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

**6.3 Periodo di validità**

Fiale (50 microgrammi/ml, 100 microgrammi/ml, 500 microgrammi/ml):

Chiuso: 60 mesi

Il prodotto deve essere usato immediatamente dopo l'apertura

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se la soluzione non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e la diluizione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e validate.

Il tempo complessivo tra l'apertura dei flaconcini, la diluizione con soluzione di sodio cloruro 0,9 % p/v e la fine della somministrazione non deve superare le 24 ore. Prima della somministrazione la soluzione deve essere portata a temperatura ambiente.

Flaconcini da 5 ml (200 microgrammi/ml):

Chiuso: 60 mesi

Periodo di validità durante l'uso (flaconcini forati):15 giorni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Per la conservazione prolungata, conservare i flaconcini in frigorifero (2 – 8 ° C).

Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno.

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).*

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Scatole da cinque fiale da 50 microgrammi/ml.

Scatole da cinque fiale da 100 microgrammi/ml.

Scatole da cinque fiale da 500 microgrammi/ml.

Scatole da un flaconcino da 5 ml multidose da 1 milligrammo.

**6.6 Istruzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni**

Esclusivamente ad uso singolo.

Prima della somministrazione, ispezionare i prodotti farmaceutici per uso parenterale visivamente per l'identificazione di variazione del colore o di particelle solide.

*Octreotide GP-Pharm 50 microgrammi/ml, 100 microgrammi/ml e 500 microgrammi/ml soluzione iniettabile:* Utilizzare il medicinale immediatamente dopo l'apertura. Eliminare i contenuti inutilizzati.

Il medicinale inutilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

*Istruzioni sulla preparazione e la somministrazione del prodotto:*

Per la somministrazione endovenosa Octreotide GP-PHARM deve essere diluito con soluzione di sodio cloruro 0,9% (9 mg/ml) per preparazioni iniettabili. Il rapporto di diluizione non deve essere inferiore a 1:1 e superiore a 1:9. La diluizione con glucosio non è raccomandata per l'uso IV in quanto octreotide può influire sull'omeostasi del glucosio.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione diluita deve essere usata immediatamente. Se la soluzione non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e la diluizione deve avvenire in condizioni asettiche controllate e validate.

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).*

Se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, il tempo complessivo tra l'apertura dei flaconcini, la diluizione con soluzione di sodio cloruro 0,9% per preparazioni iniettabili e la fine della somministrazione non deve essere superiore alle 24 ore. Prima della somministrazione la soluzione deve essere portata a temperatura ambiente.

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

GP-Pharm, S.A.

Pol. Ind. Els Vinyets-Els Fogars 2, Ctra. Comarcal C-244 km.22, 08777 Sant Quintí de Mediona, Spagna

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

041344019 - "50 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 1 ML

041344021 - "100 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 1 ML

041344033 - "200 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLACONCINO MULTIDOSE DA 5 ML

041344045 - "500 MICROGRAMMI/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 5 FIALE IN VETRO DA 1 ML

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

**10. DATA DI 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).*