

Le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi clinici con somministrazione di octreotide sono state diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, cefalea, colelitiasi, iperglicemia e stipsi. Altre reazioni avverse comunemente segnalate sono state capogiro, dolore localizzato, fango biliare, disfunzione tiroidea (es. riduzione dell'ormone tireostimolante [TSH], riduzione della T4 totale e riduzione della T4 libera), feci molli, ridotta tolleranza al glucosio, vomito, astenia e ipoglicemia.

Flenco tabellare delle reazioni avverse

Patologie gastrointestinali: diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza, dispepsia, vomito, gonfiore addominale, steatorrea, feci molli, alterazione del colore delle feci.
Patologie del sistema nervoso: cefalea, capogiro.
Patologie endocrine: ipotiroidismo, disfunzione tiroidea (es. riduzione del TSH, riduzione della T4 totale e riduzione della T4 libera).
Patologie epatobiliari: colelitiasi, colecistite, fango biliare, iperbilirubinemia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iperglicemia, ipoglicemia, ridotta tolleranza al glucosio, anoressia, disidratazione.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: reazioni in sede di iniezione, astenia.
Esami diagnostici: aumento dei livelli delle transaminasi.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: prurito, eruzione cutanea, alopecia.
Patologie respiratorie: dispnea.
Patologie cardiache: bradicardia, tachicardia.
Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia.
Disturbi del sistema immunitario: anafilassi, reazioni allergiche/di ipersensibilità.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: orticaria.
Patologie epatobiliari: pancreatite acuta, epatite acuta senza colestasi, epatite colestatica, colestasi, ittero, ittero colestatico.
Patologie cardiache: aritmie.
Esami diagnostici: aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, aumento dei livelli di gamma-glutamil transferasi.

4.8 Sovradosaggio

È stato segnalato un numero limitato di sovradosaggi accidentali di Octreotide LAR. Le dosi sono state comprese tra 100 mg e 163 mg/mese di Octreotide LAR. L'unico evento avverso segnalato è stato rappresentato da vampate di calore. Sono stati segnalati pazienti oncologici trattati con dosi di Octreotide LAR fino a 60 mg/mese e fino a 90 mg/2 settimane. Tali dosi sono state in generale ben tollerate; tuttavia sono stati segnalati i seguenti eventi avversi: minzione frequente, affaticamento, depressione, ansia e difficoltà di concentrazione. La gestione del sovradosaggio è sintomatica.

5.0 FARMACOLOGIA CLINICA

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: somatostatina e analoghi, codice ATC: H01CB02

L'octreotide è un octapeptide sintetico derivato della somatostatina naturale, con effetti farmacologici simili ma con una durata d'azione considerevolmente prolungata. Inibisce la secrezione patologicamente aumentata dell'ormone della crescita (GH) e dei peptidi e della serotonina prodotti nel sistema endocrino GEP.

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

Nei soggetti sani è stato dimostrato che l'octreotide, come la somatostatina, inibisce:

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

A differenza della somatostatina, l'octreotide inibisce la secrezione di GH in misura preferenziale rispetto all'insulina e la sua somministrazione non è seguita da ipersecrezione ormonale di rimbalzo (cioè di GH nei pazienti con acromegalia).

Nei pazienti con acromegalia, Octreotide LAR, una formulazione galenica di octreotide idonea alla somministrazione ripetuta a intervalli di 4 settimane, fornisce concentrazioni sieriche di octreotide costanti e terapeutiche, riducendo così in modo costante il GH e normalizzando le concentrazioni sieriche di IGF-1 nella maggior parte dei pazienti. Nella maggior parte dei pazienti Octreotide LAR riduce marcatamente i sintomi clinici della malattia, quali cefalea, sudorazione, parestesie, affaticamento, osteoartralgia e sindrome del tunnel carpale. Nei pazienti acromegali con adenoma ipofisario GH-secrente non precedentemente trattati, il trattamento con Octreotide LAR ha determinato una riduzione del volume tumorale >20% in una percentuale significativa (50%) di pazienti.

In singoli pazienti con adenoma ipofisario GH-secrente è stato riportato che Octreotide LAR ha determinato una riduzione delle dimensioni del tumore (prima dell'intervento chirurgico). L'intervento chirurgico non deve tuttavia essere ritardato.

Nei pazienti con tumori funzionanti del sistema endocrino gastro-entero-pancreatico, il trattamento con Octreotide LAR fornisce un controllo continuo dei sintomi correlati alla malattia di base. L'effetto dell'octreotide nei diversi tipi di tumori gastro-entero-pancreatici è il seguente:

Tumori carcinoidi

La somministrazione di octreotide può determinare un miglioramento dei sintomi, in particolare delle vampate e della diarrea. In molti casi ciò si accompagna a una riduzione della serotonina plasmatica e a una ridotta escrezione urinaria di acido 5-idrossiindolacetico.

VIPomi

La caratteristica biochimica di questi tumori è l'iperproduzione di peptide intestinale vasoattivo (VIP). Nella maggior parte dei casi la somministrazione di octreotide determina un'attenuazione della grave diarrea secretoria tipica della condizione, con conseguente miglioramento della qualità di vita. Ciò si accompagna a un miglioramento delle alterazioni elettrolitiche associate, ad es. ipokaliemia, consentendo la sospensione dell'integrazione idro-elettrolitica enterale e parenterale. In alcuni pazienti la tomografia computerizzata suggerisce un rallentamento o un arresto della progressione del tumore, o persino una riduzione delle dimensioni tumorali, in particolare delle metastasi epatiche. Il miglioramento clinico si accompagna solitamente a una riduzione dei livelli plasmatici di VIP, che possono rientrare nell'intervallo di riferimento normale.

Glucagonomi

La somministrazione di octreotide determina nella maggior parte dei casi un sostanziale miglioramento dell'eritema necrolitico migrante caratteristico della condizione. L'effetto dell'octreotide sullo stato di diabete mellito lieve che si presenta frequentemente non è marcato e, in generale, non determina una riduzione del fabbisogno di insulina o di ipoglicemizzanti orali. L'octreotide determina un miglioramento della diarrea e quindi un aumento di peso nei pazienti affetti. Sebbene la somministrazione di octreotide porti spesso a una riduzione immediata dei livelli plasmatici di glucagone, tale riduzione generalmente non si mantiene nel corso di una somministrazione prolungata, nonostante il persistere del miglioramento sintomatico.

Gastrinomi/sindrome di Zollinger-Ellison

La terapia con inibitori di pompa protonica o con antagonisti dei recettori H2 controlla generalmente l'ipersecrezione acida gastrica. Tuttavia la diarrea, che rappresenta anch'essa un sintomo rilevante, può non essere adeguatamente attenuata dagli inibitori di pompa protonica o dagli antagonisti dei recettori H2. Octreotide LAR può contribuire a ridurre ulteriormente l'ipersecrezione acida gastrica e a migliorare i sintomi, inclusa la diarrea, in quanto in alcuni pazienti sopprime i livelli elevati di gastrina.

Insulinomi

La somministrazione di octreotide determina una riduzione dell'insulina immunoreattiva circolante. Nei pazienti con tumori operabili l'octreotide può contribuire a ripristinare e mantenere la normoglicemia nel periodo preoperatorio. Nei pazienti con tumori benigni o maligni non operabili il controllo glicemico può migliorare anche in assenza di una concomitante riduzione sostenuta dei livelli di insulina circolante.

Tumori neuroendocrini avanzati dell'intestino medio o di origine primaria sconosciuta, nei quali siano state escluse sedi di origine diverse dall'intestino medio

Uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (PROMID) ha dimostrato che Octreotide LAR inibisce la crescita tumorale nei pazienti con tumori neuroendocrini avanzati dell'intestino medio. 85 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Octreotide LAR 30 mg ogni 4 settimane (n=42) o placebo (n=43) per 18 mesi, o fino a progressione tumorale o decesso.

I principali criteri di inclusione erano: pazienti non precedentemente trattati; diagnosi confermata istologicamente; tumori/carcinomi neuroendocrini ben differenziati localmente inoperabili o metastatici, funzionalmente attivi o inattivi; tumore primitivo localizzato nell'intestino medio o di origine sconosciuta ma ritenuta di origine midgut, qualora fosse stato escluso un tumore primitivo nel pancreas, nel torace o in altra sede.

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

Nella popolazione di analisi intent-to-treat (ITT) (tutti i pazienti randomizzati) sono state osservate 26 e 41 progressioni o decessi correlati al tumore rispettivamente nei gruppi Octreotide LAR e placebo (HR=0,32; IC 95%, da 0,19 a 0,55; p=0,000015).

Nella popolazione di analisi ITT conservativa (cITT), nella quale 3 pazienti sono stati censurati alla randomizzazione, sono state osservate 26 e 40 progressioni o decessi correlati al tumore rispettivamente nei gruppi Octreotide LAR e placebo (HR=0,34; IC 95%, da 0,20 a 0,59; p=0,000072; Fig. 1). Il tempo mediano alla progressione tumorale è stato di 14,3 mesi (IC 95%, da 11,0 a 28,8 mesi) nel gruppo Octreotide LAR e di 6,0 mesi (IC 95%, da 3,7 a 9,4 mesi) nel gruppo placebo.

Nella popolazione di analisi per-protocol (PP), nella quale ulteriori pazienti sono stati censurati al termine della terapia in studio, la progressione tumorale o il decesso correlato al tumore sono stati osservati in 19 e 38 pazienti trattati rispettivamente con Octreotide LAR e placebo (HR=0,24; IC 95%, da 0,13 a 0,45; p=0,0000036).

L'effetto del trattamento è risultato simile nei pazienti con tumori funzionalmente attivi (HR=0,23; IC 95%, da 0,09 a 0,57) e inattivi (HR=0,25; IC 95%, da 0,10 a 0,59).

Dopo 6 mesi di trattamento, una malattia stabile è stata osservata nel 67% dei pazienti del gruppo Octreotide LAR e nel 37% dei pazienti del gruppo placebo.

Sulla base del significativo beneficio clinico di Octreotide LAR osservato in questa analisi ad interim pre-pianficata, l'arruolamento è stato interrotto.

La sicurezza di Octreotide LAR in questo studio è risultata coerente con il suo profilo di sicurezza consolidato.

Trattamento degli adenomi ipofisari TSH-secrenti

È stato dimostrato che Octreotide LAR, un'iniezione i.m. ogni 4 settimane, sopprime i livelli elevati di ormoni tiroidei, normalizza il TSH e migliora i segni e i sintomi clinici dell'ipertiroidismo nei pazienti con adenomi TSH-secrenti. L'effetto del trattamento con Octreotide LAR ha raggiunto la significatività statistica rispetto al basale dopo 28 giorni e il beneficio del trattamento si è mantenuto fino a 6 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo singole iniezioni i.m. di Octreotide LAR, la concentrazione sierica di octreotide raggiunge un picco iniziale transitorio entro 1 ora dalla somministrazione, seguito da una diminuzione progressiva fino a un livello basso e non rilevabile di octreotide entro 24 ore. Dopo questo picco iniziale del giorno 1, l'octreotide rimane a livelli sub-terapeutici nella maggior parte dei pazienti per i 7 giorni successivi. In seguito le concentrazioni di octreotide aumentano nuovamente, raggiungono un plateau intorno al giorno 14 e rimangono relativamente costanti nelle successive 3-4 settimane. Il picco del giorno 1 è inferiore ai livelli della fase di plateau e non più dello 0,5% del rilascio totale del farmaco avviene durante il giorno 1. Dopo circa il giorno 42, la concentrazione di octreotide diminuisce lentamente, in concomitanza con la fase terminale di degradazione della matrice polimerica della forma farmaceutica.

Nei pazienti con acromegalia, le concentrazioni di plateau di octreotide dopo dosi singole di 10 mg, 20 mg e 30 mg di Octreotide LAR ammontano rispettivamente a 358 ng/L, 926 ng/L e 1710 ng/L. Le concentrazioni sieriche di octreotide allo steady state, raggiunte dopo 3 iniezioni a intervalli di 4 settimane, sono più elevate di un fattore pari a circa 1,6-1,8 e ammontano a 1557 ng/L e 2384 ng/L dopo iniezioni ripetute rispettivamente di 20 mg e 30 mg di Octreotide LAR.

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

Non si è verificato alcun accumulo di octreotide oltre quello atteso dalla sovrapposizione dei profili di rilascio per una durata fino a 28 iniezioni mensili di Octreotide LAR.

Il profilo farmacocinetico dell'octreotide dopo iniezione di Octreotide LAR riflette il profilo di rilascio dalla matrice polimerica e la sua biodegradazione. Una volta rilasciato nella circolazione sistemica, l'octreotide si distribuisce secondo le sue note proprietà farmacocinetiche, come descritto per la somministrazione s.c. Il volume di distribuzione dell'octreotide allo steady state è di 0,27 L/kg e la clearance corporea totale è di 160 mL/min. Il legame con le proteine plasmatiche è del 65% e il farmaco non si lega essenzialmente alle cellule ematiche.

I dati farmacocinetici ottenuti con un campionamento ematico limitato in pazienti pediatrici con obesità ipotalamica, di età compresa tra 7 e 17 anni, trattati con Octreotide LAR 40 mg una volta al mese, hanno mostrato concentrazioni plasmatiche medie di valle di octreotide di 1395 ng/L dopo la prima iniezione e di 2973 ng/L allo steady state. È stata osservata un'elevata variabilità inter-individuale.

Le concentrazioni di valle di octreotide allo steady state non sono risultate correlate all'età e al BMI, ma moderatamente correlate al peso corporeo (52,3-133 kg) e sono risultate significativamente diverse tra pazienti di sesso maschile e femminile, cioè circa il 17% più elevate nelle pazienti di sesso femminile.

6.0 FARMACOLOGIA NON CLINICA

Gli studi di tossicità acuta e a dosi ripetute, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva condotti negli animali non hanno evidenziato specifici rischi per l'uomo.

Gli studi di riproduzione negli animali non hanno evidenziato effetti teratogeni, embrio/fetali o altri effetti sulla riproduzione dovuti all'octreotide a dosi parentali fino a 1 mg/kg/die. Nella prole di ratto è stato osservato un certo ritardo della crescita fisiologica, di natura transitoria e attribuibile all'inibizione del GH determinata dall'eccessiva attività farmacodinamica.

Non sono stati condotti studi specifici in ratti giovani. Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale è stata osservata una riduzione della crescita e della maturazione nella prole F1 di femmine trattate con octreotide durante l'intero periodo di gravidanza e allattamento. Nella prole F1 di sesso maschile è stata osservata una discesa tardiva dei testicoli, ma la fertilità dei maschi F1 interessati è rimasta normale. Le suddette osservazioni sono state pertanto transitorie e considerate conseguenza dell'inibizione del GH.

7.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

7.1 Informazioni sul confezionamento

Ogni confezione contiene 1 flaconcino liofilizzato di Netocta LAR (Octreotide iniezione a Rilascio Prolungato), fornito con 2 ml di solvente in una siringa preriempita, due aghi e due tamponi imbevuti di alcol.

7.2 Istruzioni per la conservazione e la manipolazione

Conservazione: conservare a 2°C - 8°C. Proteggere dalla luce. Non congelare.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

8.0 ISTRUZIONI PER IL MODO DI SOMMINISTRAZIONE

La sostituzione di LAR prevede 3 passaggi critici. **La mancata osservanza di tali passaggi potrebbe compromettere la corretta somministrazione del farmaco.**

- **Il kit per iniezione deve raggiungere la temperatura ambiente.** Estrarre il kit per iniezione dal frigorifero e lasciarlo a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima della ricostituzione, senza superare le 24 ore.
- Dopo l'aggiunta della soluzione solvente, **assicurarsi che la polvere sia completamente saturata** lasciando riposare il flaconcino per un minimo di 2 minuti e fino a un massimo di 5 minuti.
- Dopo la saturazione, **agitare moderatamente il flaconcino in direzione orizzontale per almeno 30 secondi**, fino alla formazione di una sospensione uniforme.

Prodotto da:



Nangal Uperla, Swarghat Road, Nalagarh,
Dist. Solan, Himachal Pradesh - 174101, India.
Sede legale: Ram Mandir Road, Goregaon (W),
Mumbai - 400 104, India.

® Marchio registrato di Samarth