

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oczyesa 20 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene octreotide cloridrato equivalente a 20 mg di octreotide.

Eccipienti con effetti noti

Oczyesa contiene 63 mg di alcol (etanolo) in ogni unità di dosaggio che è equivalente a 63 mg/1 mL (6,5% w/w) e 408 mg fosfatidilcolina di soia.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato.
Liquido limpido di colore da giallastro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oczyesa è indicato per il trattamento di mantenimento in pazienti adulti con acromegalia che hanno risposto e hanno tollerato il trattamento con analoghi della somatostatina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 20 mg di octreotide ogni 4 settimane, somministrata mediante una singola iniezione sottocutanea.

I pazienti che passano da octreotide o lanreotide devono essere avvertiti di prendere la prima dose di Oczyesa al termine dell'intervallo di somministrazione giornaliero o mensile del trattamento precedente.

Oczyesa può essere somministrato fino a 1 settimana prima o 1 settimana dopo la dose ogni 4 settimane programmata in circostanze eccezionali (ad esempio, dose saltata, mancata adesione al trattamento, ecc.).

Il monitoraggio dei livelli del fattore di crescita 1 insulino-simile (IGF-1) e la valutazione dei sintomi devono essere eseguiti periodicamente a discrezione del medico. L'interruzione di Oczyesa e il passaggio dei pazienti a un altro analogo della somatostatina devono essere considerati se i livelli di IGF-1 non vengono mantenuti dopo il trattamento con la dose di 20 mg una volta al mese, o se il paziente non è in grado di tollerare il trattamento con Oczyesa.

Dose saltata

Se una dose viene saltata, la dose successiva di Oczyesa deve essere somministrata non appena possibile.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto un adeguamento della dose per i pazienti anziani.

Compromissione epatica

In pazienti con cirrosi epatica, l'emivita del medicinale può essere aumentata. In questi pazienti è raccomandato il monitoraggio della funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Oczyesa può essere utilizzato in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o severa. La risposta clinica e la tollerabilità devono essere monitorate (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di octreotide nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo.

Prima di iniziare il trattamento con Oczyesa, i pazienti devono essere istruiti in merito alla tecnica di iniezione corretta. Per istruzioni complete sulla somministrazione con relative illustrazioni, vedere le istruzioni per l'uso al termine del foglio illustrativo.

Oczyesa deve essere iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nei glutei.

I pazienti devono essere avvertiti di alternare la sede di iniezione all'interno della stessa o tra diverse aree di iniezione.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Espansione del tumore

Poiché i tumori ipofisari che secernono l'ormone della crescita (GH) possono talvolta espandersi causando serie complicanze (ad esempio difetti del campo visivo), è essenziale un attento monitoraggio di tutti i pazienti. In caso di espansione del tumore, deve essere valutata la possibilità di procedure alternative.

Donne in età fertile

Nelle pazienti acromegaliche, i benefici terapeutici di una riduzione dei livelli di GH e la normalizzazione della concentrazione di IGF-1 possono potenzialmente ripristinare la fertilità. Le pazienti in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive adeguate, se necessario, durante il trattamento con octreotide (vedere paragrafo 4.6).

Funzionalità tiroidea

La funzionalità tiroidea deve essere monitorata nei pazienti sottoposti a trattamento prolungato con octreotide.

Funzionalità epatica

La funzionalità epatica deve essere monitorata durante la terapia con octreotide.

Eventi correlati all'apparato cardiovascolare

Sono stati segnalati casi comuni di bradicardia (vedere paragrafo 4.8). Può essere necessario un adeguamento della dose di medicinali quali beta-bloccanti, calcio-antagonisti o agenti per il controllo del bilancio idro-elettrolitico (vedere paragrafo 4.5).

Eventi correlati alla colecisti

Colelitiasi è stata segnalata durante il trattamento con octreotide e può essere associata a colecistite e dilatazione del dotto biliare (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, casi di colangite sono stati segnalati come complicanza della colelitiasi in pazienti che hanno ricevuto iniezioni di octreotide nel contesto post-marketing.

Un esame ecografico della colecisti è raccomandato prima e a intervalli di circa 6-12 mesi durante la terapia con octreotide.

Metabolismo glucidico

A causa dell'azione inibitoria sul GH, sul glucagone e sull'insulina, octreotide può influenzare la regolazione del glucosio. La tolleranza glucidica postprandiale può essere alterata. Come segnalato per i pazienti trattati con octreotide per via sottocutanea, in alcuni casi, può essere indotto uno stato di iperglicemia persistente come conseguenza della somministrazione cronica (vedere paragrafo 4.8). È stata segnalata anche ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8).

Il fabbisogno di insulina dei pazienti in terapia per diabete mellito di tipo 1 può essere ridotto dalla somministrazione di octreotide. Nei pazienti non diabetici e nei pazienti con diabete di tipo 2 con riserve di insulina parzialmente intatte, la somministrazione di octreotide può provocare un aumento della glicemia postprandiale. È pertanto raccomandato il monitoraggio della tolleranza glucidica e del trattamento antidiabetico (vedere paragrafo 4.8).

Nutrizione

In alcuni pazienti octreotide può alterare l'assorbimento dei grassi presenti nella dieta. In alcuni pazienti sottoposti a terapia con octreotide sono stati osservati ridotti livelli di vitamina B12 e risultati anormali del test di Schilling. Il monitoraggio dei livelli di vitamina B12 è raccomandato durante la terapia con Oczyesa in pazienti con anamnesi positiva di deficit di vitamina B12.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali cardiovascolari

Può essere necessario un adeguamento della dose di medicinali che hanno effetti bradicardici, quali beta-bloccanti, calcio-antagonisti o agenti per il controllo del bilancio idro-elettrolitico, in caso di somministrazione concomitante con Oczyesa (vedere paragrafo 4.4).

Insulina e medicinali antidiabetici

Adegamenti della dose di insulina e di medicinali antidiabetici possono essere necessari in caso di somministrazione concomitante con octreotide (vedere paragrafo 4.4).

Bromocriptina

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

Ciclosporina e cimetidina

È stato dimostrato che le iniezioni di octreotide riducono l'assorbimento intestinale di ciclosporina e ritardano quello di cimetidina.

Terapia ormonale tiroidea sostitutiva

Octreotide può influire sulla funzionalità tiroidea (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Pertanto, un monitoraggio regolare della funzionalità tiroidea e il monitoraggio clinico sono raccomandati durante il trattamento concomitante con terapia ormonale tiroidea sostitutiva, poiché esso può provocare uno squilibrio tiroideo.

Effetti sul metabolismo di altri medicinali

Limitati dati pubblicati indicano che gli analoghi della somatostatina possono diminuire la clearance metabolica di composti noti per essere metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450, possibilmente a causa della soppressione del GH. Poiché non si può escludere che octreotide possa avere questo effetto, altri medicinali prevalentemente metabolizzati dal CYP3A4 e che hanno un basso indice terapeutico devono pertanto essere usati con cautela (ad esempio, chinidina, terfenadina).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le pazienti in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive adeguate, se necessario, durante il trattamento con octreotide (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di octreotide in donne in gravidanza sono limitati (meno di 300 gravidanze esposte) e in circa un terzo dei casi gli esiti della gravidanza sono sconosciuti. La maggior parte delle segnalazioni è pervenuta dopo l'immissione in commercio di octreotide e oltre il 50% delle gravidanze esposte è stato segnalato in pazienti acromegaliche. 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/die di octreotide a breve durata d'azione per via sottocutanea o a dosi di 10-40 mg/mese di octreotide a lunga durata d'azione per via intramuscolare. In circa il 4% delle gravidanze con esito noto sono state riportate anomalie congenite. Per questi casi non è sospettata una relazione causale con octreotide.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Non è noto se octreotide sia escreto nel latte materno. Gli studi sugli animali hanno mostrato l'escrezione di octreotide nel latte materno. Le pazienti non devono allattare con latte materno durante il trattamento con Oczyesa.

Fertilità

Non è noto se octreotide abbia effetti sulla fertilità umana. Un ritardo nella discesa dei testicoli è stato rilevato nella prole di sesso maschile di madri trattate durante la gravidanza e l'allattamento. Tuttavia, octreotide non ha alterato la fertilità nei maschi e nelle 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

Octreotide non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nel caso in cui si manifestino capogiro, astenia/stanchezza o cefalea durante il trattamento con Oczyesa (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate durante la terapia con octreotide comprendono patologie gastrointestinali, patologie del sistema nervoso, patologie epatobiliari e disturbi del metabolismo e della nutrizione.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate negli studi clinici con altre formulazioni 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 (ad esempio, ormone tireostimolante [TSH] diminuito, T4 totale diminuito e T4 libero ridotto), feci liquide, tolleranza al glucosio compromessa, vomito, astenia e ipoglicemia.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate nella Tabella 1, sono state raccolte dagli studi clinici e dall'esperienza di sicurezza post-marketing con octreotide.

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la categoria di frequenza, partendo dalla reazione più frequente, usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)			Emangioma del fegato	
Patologie del sistema emolinfopoietico				Trombocitopenia ^a
Disturbi del sistema immunitario				Anafilassi ^a Ipersensibilità ^a

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Patologie endocrine		Ipotiroidismo ^a Disturbo della tiroide (ad esempio, TSH diminuito, T4 totale diminuito e T4 libero ridotto) ^a		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia ^a	Ipoglicemia ^a Tolleranza al glucosio compromessa ^a Anoressia ^a	Disidratazione ^a	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea ^a	Capogiro ^a		
Patologie cardiache		Bradicardia ^a	Tachicardia ^a	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea ^a		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^a Stipsi ^a Flatulenza ^a Nausea ^a Diarrea ^a	Distensione dell'addome ^a Dispepsia ^a Vomito ^a Steatorrea ^a Alterazione del colore delle feci ^a		
Patologie epatobiliari	Colelitiasi ^a	Colecistite Iperbilirubinemia ^a		Pancreatite acuta ^a Epatite acuta ^a Epatite colestatica ^a Colestasi ^a Itterizia ^a
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia ^a Prurito Eruzione cutanea ^a		Orticaria ^a
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni in sede di iniezione ^a	Astenia		
Esami diagnostici		Transaminasi aumentate ^a		Livelli di fosfatasi alcalina aumentati ^a Gamma-glutamilttransferasi aumentata ^a

a Le reazioni avverse e le frequenze sono state stabilite sulla base dei dati derivati da altri medicinali a base di otreotide.

b Eritema, tumefazione, massa, sensazione di prurito, indurimento, dolore, nodulo, lividura, fastidio, eruzione cutanea, ematoma, edema, parestesia, dermatite, emorragia, infiammazione, stravasamento e ipertrofia in sede di iniezione.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse correlate alla colecisti

È stato dimostrato che octreotide inibisce la contrattilità della colecisti e riduce la secrezione biliare, il che può provocare anomalie della colecisti, con possibili complicanze. Se si manifestano, i calcoli biliari sono in genere asintomatici. I calcoli biliari sintomatici devono essere trattati mediante terapia di dissoluzione con acidi biliari o mediante intervento chirurgico.

In ACROINNOVA 1 (Studio 1), colecistite cronica è stata segnalata da 1 paziente (2,1%).

In ACROINNOVA 2 (Studio 2), colelitiasi è stata segnalata da 6 pazienti (4,4%), colecistite acuta e colecistite sono state segnalate ciascuna da 1 paziente (0,7%).

Patologie gastrointestinali

In rari casi, gli effetti indesiderati gastrointestinali possono presentare le caratteristiche di un'ostruzione intestinale acuta, con progressiva distensione dell'addome, dolore epigastrico severo, dolorabilità addominale e difesa addominale. È noto che la frequenza degli eventi avversi gastrointestinali diminuisce nel tempo con la continuazione del trattamento con octreotide.

Ipersensibilità e reazioni anafilattiche

Ipersensibilità e reazioni allergiche sono state segnalate nel corso dell'esperienza post-marketing con octreotide. Quando si verificano, esse interessano principalmente la cute, raramente la bocca e le vie respiratorie. Sono stati segnalati casi isolati di shock anafilattico.

Reazioni in sede di iniezione

La maggior parte delle reazioni in sede di iniezione è stata transitoria e lieve o moderata. Nessuna di queste reazioni è stata severa. Le reazioni in sede di iniezione più comuni sono state: eritema in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione, prurito in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione e massa in sede di iniezione.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Anche se l'escrezione misurata dei grassi fecali può risultare aumentata, non esiste ad oggi evidenza che il trattamento a lungo termine con octreotide abbia causato una carenza nutrizionale da malassorbimento.

Patologie cardiache

La bradicardia è una reazione avversa comune con gli analoghi della somatostatina. Modificazioni dell'ECG, quali prolungamento del QT, deviazioni assiali, ripolarizzazione precoce, basso voltaggio, transizione R/S, progressione precoce dell'onda R e modificazioni aspecifiche dell'onda ST-T, sono state osservate con octreotide. Non è stata stabilita la relazione tra questi eventi e octreotide in quanto molti di questi pazienti presentano malattie cardiache sottostanti (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 riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

È stato segnalato un numero limitato di casi di sovradosaggio accidentale di octreotide somministrato per iniezione in adulti e bambini. Negli adulti, le dosi variavano da 2 400 a 6 000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (100 250 microgrammi/ora) o per via sottocutanea (1 000 microgrammi tre volte al giorno). Gli eventi avversi segnalati sono stati aritmia, ipotensione, arresto cardiaco, ipossia cerebrale, pancreatite, steatosi epatica, diarrea, debolezza, letargia, calo ponderale, epatomegalia e acidosi lattica.

Non sono stati segnalati eventi avversi inattesi in pazienti oncologici in trattamento con octreotide per via sottocutanea a dosi di 3 000-30 000 microgrammi/die in dosi rificate.

Popolazione pediatrica

Nei bambini, le dosi variavano da 50 a 3 000 microgrammi/die somministrati per infusione continua (2,1-500 microgrammi/ora) o per via sottocutanea (50-100 microgrammi). L'unico evento avverso segnalato è stato iperglicemia lieve.

La gestione del sovradosaggio è sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ormoni ipofisari e ipotalamici e analoghi, somatostatina e analoghi, codice ATC: H01CB02

Meccanismo d'azione

Octreotide è un derivato octapeptidico sintetico della somatostatina naturale, con effetti farmacologici simili ma con durata d'azione notevolmente prolungata. Inibisce l'aumento patologico della secrezione di GH e dei peptidi e della serotonina prodotti nel sistema endocrino gastro-entero-pancreatico (GEP).

Negli animali, 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, octreotide ha dimostrato di inibire:

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

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

Effetti farmacodinamici

Octreotide riduce sostanzialmente e, in molti casi, normalizza i livelli di IGF-1 e GH in pazienti con acromegalia.

È stato dimostrato che dosi singole di octreotide somministrate per via sottocutanea inibiscono la contrattilità della colecisti e riducono la secrezione biliare in volontari sani. In studi clinici, l'incidenza di formazione di calcoli biliari o fango biliare è risultata marcatamente aumentata (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Octreotide può causare una soppressione clinicamente significativa del TSH (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di octreotide sono state stabilite in due studi di fase 3 nei pazienti con acromegalia: uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della

durata di 24 settimane (studio 1) e uno studio multicentrico in aperto, della durata di 52 settimane (studio 2). I pazienti che completavano lo studio 1 potevano passare allo studio 2. In entrambi gli studi i pazienti erano in trattamento stabile con lo standard di cura, con octreotide o lanreotide a lunga durata d'azione iniettabile, al momento dell'arruolamento.

Studio 1

Lo studio ha arruolato pazienti biochimicamente controllati, che avevano livelli di IGF-1 inferiori o pari al limite superiore della norma (ULN; media di due misurazioni, aggiustata per età e sesso) allo screening. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere octreotide o placebo per 24 settimane. Al basale, l'età media dei pazienti era 55 anni, il 56% era di sesso femminile e il 96% bianco.

L'endpoint primario era la percentuale di responder, ossia pazienti con livelli di IGF-1 inferiori o pari all'ULN al termine del periodo randomizzato in doppio cieco (media delle misurazioni alla settimana 22 e alla settimana 24). I pazienti che hanno interrotto il trattamento o sono passati al farmaco di salvataggio sono stati considerati non-responder nell'analisi.

Lo studio 1 ha soddisfatto l'endpoint primario di superiorità statistica di octreotide rispetto al placebo (Tabella 2). Sono stati soddisfatti anche gli endpoint secondari chiave, inclusa la percentuale di pazienti che risultavano responder sia per IGF-1 inferiore o pari all'ULN sia per GH inferiore a 2,5 mcg/L.

Tabella 2: Esiti degli endpoint di efficacia primari e secondari chiave

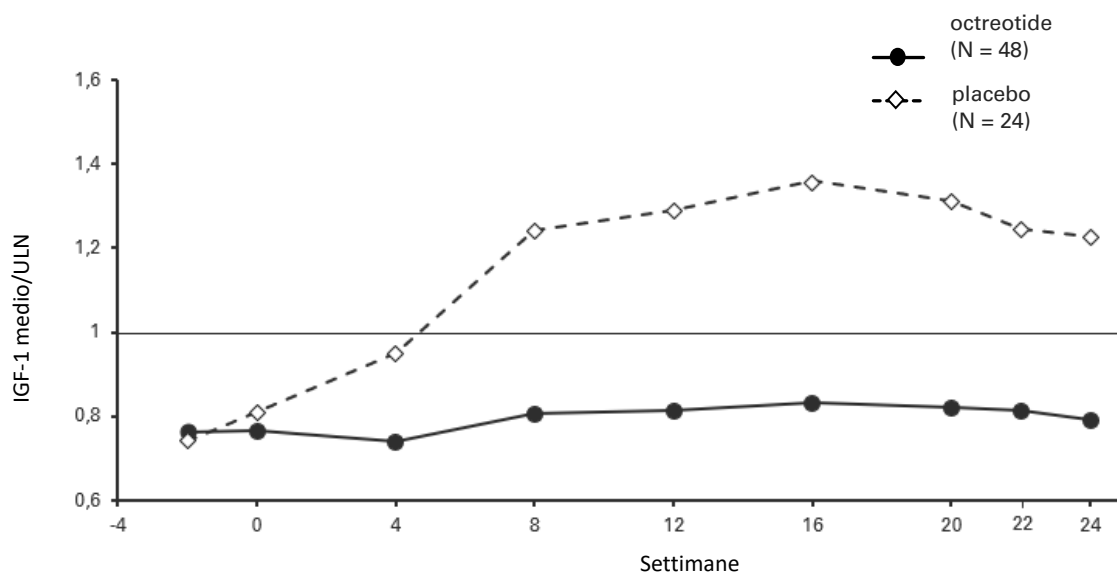
	Responder a octreotide (N = 48)	Responder a placebo (N = 24)	Differenza nel tasso di risposta per octreotide – placebo (IC al 95%)^a	Valore <i>p</i>
Endpoint di efficacia primario Percentuale di pazienti con IGF-1 medio $\leq$ 1 volta l'ULN alla settimana 22/24	72,2%	37,5%	34,6% (11,3-57,9)	0,0018
Primo endpoint di efficacia secondario chiave Percentuale di pazienti con IGF-1 medio $\leq$ 1 volta l'ULN alla settimana 22/24, inclusi i pazienti con riduzione della dose ^b	72,2%	37,5%	34,6% (11,3-57,9)	0,0018
Secondo endpoint di efficacia secondario chiave Percentuale di pazienti con IGF-1 medio $\leq$ 1 volta l'ULN alla settimana 22/24 e GH medio $<$ 2,5 mcg/L alla settimana 24	70,0%	37,5%	32,3% (8,8-55,7)	0,0035

a Stima di Mantel-Haenszel della differenza di rischio comune tenendo conto del trattamento precedente (octreotide o lanreotide a lunga durata d'azione) con intervalli di confidenza (IC) al 95% e valori *p* della coda superiore.

b Nessun paziente ha richiesto una riduzione della dose nello studio.

I livelli medi di IGF-1 sono rimasti stabili al di sotto dell'ULN nei pazienti trattati con octreotide e sono aumentati al di sopra dell'ULN nel braccio placebo (Figura 1).

Figura 1: IGF-1 medio/1 volta l'ULN nel tempo



In un'analisi ANCOVA della variazione dal basale alla media della settimana 22/24 nell'IGF-1/ULN, la variazione media secondo il metodo dei minimi quadrati rispetto al basale era 0,04 nel braccio octreotide e 0,52 nel braccio placebo. La differenza media fra i bracci di trattamento (placebo) è stata -0,48 (IC al 95%: -0,75, -0,22). Il valore p era 0,0003.

Il tempo mediano alla perdita di risposta dell'IGF-1 non è stato raggiunto per i pazienti trattati con octreotide ed è stato di 8,4 settimane per i pazienti nel braccio placebo.

Le percentuali di pazienti con livelli di GH < 1,0 mcg/L alla settimana 24 sono state valutate come endpoint secondario nello studio 1. La percentuale di pazienti con GH medio $\leq$ 1,0 mcg/L alla settimana 24 è stata del 59,9% nel braccio octreotide e del 37,5% nel braccio placebo. La differenza fra i bracci di trattamento (placebo) è stata del 21,3% (IC al 95%: -2,6%, 45,1%). Il valore p era 0,0404.

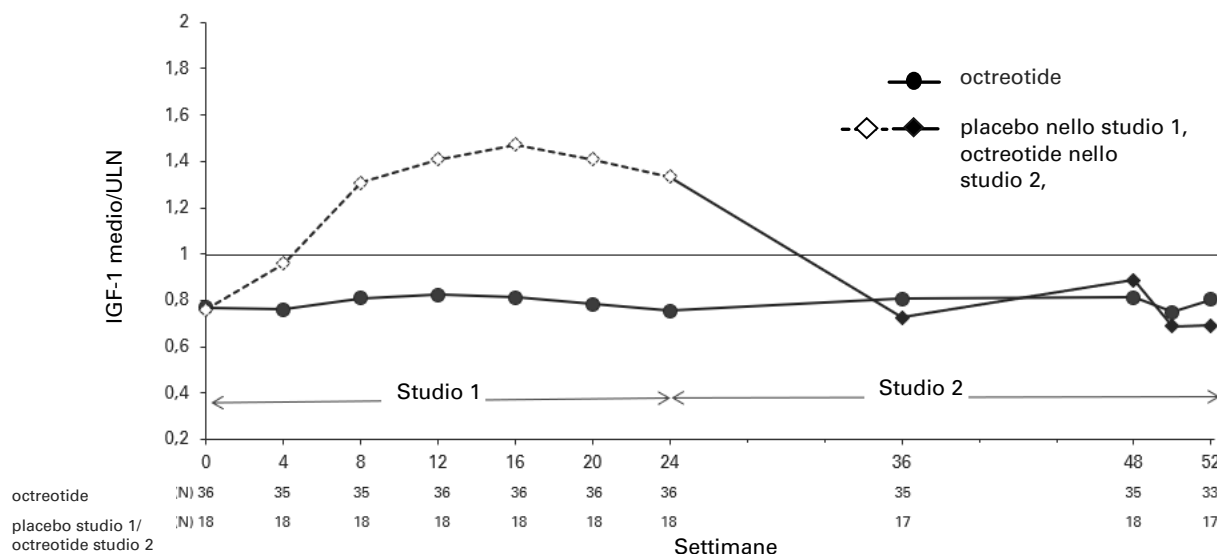
Lo studio 1 ha incluso diversi esiti riferiti dai pazienti, tra cui il questionario sulla qualità della vita nell'acromegalia (AcroQoL) e il questionario sulla soddisfazione rispetto al trattamento (TSQM). Il punteggio totale del questionario AcroQoL e il punteggio della comodità del trattamento al questionario TSQM sono risultati aumentati dal basale (ossia durante il trattamento con octreotide o lanreotide a lunga durata d'azione) alla settimana 24 in entrambi i bracci di trattamento, con un aumento maggiore nel braccio octreotide rispetto al braccio placebo; le differenze tra octreotide e placebo non sono state significative.

Studio 2

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di octreotide sono state valutate in 135 pazienti con acromegalia arruolati nello studio 2. Cinquantaquattro (54) pazienti provenivano dallo studio 1 (36 randomizzati a octreotide e 18 al placebo) e 81 pazienti (sia biochimicamente controllati che non controllati) erano stati direttamente arruolati nello studio 2.

Per i pazienti roll-over che erano stati trattati con octreotide nello studio 1, i valori medi di IGF-1 sono rimasti stabili e inferiori a 1 volta l'ULN nel corso di 52 settimane di trattamento con octreotide. Per i pazienti roll-over che avevano ricevuto il placebo nello studio 1, i valori di IGF-1 sono ritornati normali dopo il passaggio al trattamento con octreotide nello studio 2 (Figura 2).

Figura 2: IGF-1 medio/ULN durante il trattamento a lungo termine per i pazienti roll-over



N = numero di pazienti con dati valutabili alla determinata visita.

Analisi di popolazione dei dati di efficacia nello studio 1 e nello studio 2

È stato sviluppato un modello di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) di popolazione che descrive l'impatto di octreotide sull'IGF-1. Il modello strutturale ha utilizzato l'esposizione a octreotide basata su modelli ed era un modello di risposta indiretta con gli effetti del medicinale sulla costante del tasso di produzione di ordine zero. Gli effetti del medicinale di octreotide sono stati descritti come funzione E_{max} inibitoria.

Le simulazioni dell'effetto di octreotide sull'IGF-1 eseguite con il modello hanno evidenziato una risposta di IGF-1 simile per Oczyesa 20 mg somministrato ogni 4 settimane, rispetto a octreotide 0,25 mg a breve durata d'azione per via sottocutanea somministrato tre volte al giorno. Inoltre, effetti paragonabili sulle concentrazioni di IGF-1 nel tempo sono stati osservati per intervalli di somministrazione compresi tra 3 e 5 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di octreotide per Oczyesa era pari al 92-98% della biodisponibilità per octreotide a breve durata d'azione per via sottocutanea e 4-5 volte più elevata rispetto a octreotide a lunga durata d'azione per via intramuscolare, senza fase di latenza iniziale.

La concentrazione massima di octreotide è stata raggiunta in circa 4 ore post-dose. Successivamente, la concentrazione di octreotide è diminuita lentamente, con un'emivita compresa tra 9 e 12 giorni.

Un'esposizione paragonabile è stata conseguita con Oczyesa iniettato per via sottocutanea nell'addome, nella coscia o nei glutei.

La farmacocinetica allo *steady state* è stata raggiunta con la terza iniezione di Oczyesa somministrato ogni 4 settimane. Sulla base di modelli di farmacocinetica di popolazione, la concentrazione media di octreotide allo *steady state* è stata pari a 3,1 ng/mL, simile a octreotide a breve durata d'azione per via sottocutanea somministrato a una dose di 0,25 mg iniettata 3 volte al giorno (3,2 ng/mL), ma con minore variazione giornaliera.

Distribuzione

Secondo i dati ottenuti con octreotide a breve durata d'azione iniettato per via sottocutanea, il volume di distribuzione è pari a 0,27 L/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è del 65%. La quantità di octreotide legata alle cellule ematiche è trascurabile.

Eliminazione

In base ai dati ottenuti con octreotide a breve durata d'azione iniettato per via sottocutanea, la maggior parte del peptide viene eliminato con le feci, mentre circa il 32% della dose viene escreto immodificato nelle urine.

La clearance corporea totale è di 160 mL/min.

Oczyesa presenta un'eliminazione di octreotide limitata dalla velocità di assorbimento, con un'emivita terminale apparente compresa tra 217 e 279 ore (da 9 a 12 giorni).

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati rilevati effetti significativi dell'età (compresa tra 18 e 83 anni) sulla farmacocinetica di octreotide.

Compromissione renale

Non sono stati rilevati effetti significativi della clearance della creatinina (CLCR) sulla clearance di octreotide mediante l'analisi di 191 partecipanti allo studio con funzionalità renale normale (CLCR ≥ 90 mL/min), 24 con compromissione renale lieve (CLCR 60-89 mL/min) e 1 soggetto con compromissione renale moderata (CLCR 30-59 mL/min).

La compromissione della funzionalità renale non ha influito sull'esposizione totale (AUC) con octreotide a breve durata d'azione per via sottocutanea.

Compromissione epatica

La capacità di eliminazione può 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, genotossicità, cancerogenicità e tossicità della riproduzione condotti con octreotide acetato negli animali non hanno evidenziato timori per la sicurezza specifici per l'uomo.

Studi sulla riproduzione condotti con octreotide negli animali non hanno rivelato evidenze di effetti teratogeni, embrio-fetali o altri effetti sulla riproduzione dovuti a octreotide a dosi parentali fino a 1 mg/kg/die. È stato osservato un certo ritardo della crescita fisiologica della prole di ratto, transitorio ed attribuibile all'inibizione del GH dovuta a un'eccessiva attività farmacodinamica (vedere paragrafo 4.6).

Non sono stati condotti studi specifici nei ratti giovani. Negli studi sullo sviluppo pre- e post-natale, sono state osservate crescita e maturazione ridotte nella prole di prima generazione (F1) di madri che avevano ricevuto octreotide durante l'intero periodo della gravidanza e dell'allattamento. Nella prole di sesso maschile F1 è stato osservato un ritardo nella discesa dei testicoli, ma la fertilità dei cuccioli maschi F1 interessati è rimasta normale. Pertanto, gli effetti sopra menzionati sono stati transitori e considerati una conseguenza dell'inibizione del GH.

Cancerogenicità/tossicità cronica

Non sono stati effettuati studi di cancerogenicità con octreotide cloridrato. Nei ratti trattati con octreotide acetato a dosi giornaliere fino a 1,25 mg/kg di peso corporeo, sono stati osservati fibrosarcomi, prevalentemente in un numero di animali maschi, nella sede di iniezione sottocutanea dopo 52, 104 e 113/116 settimane. Tumori locali si sono verificati anche nei ratti del gruppo di controllo, ma lo sviluppo di questi tumori è stato attribuito a fibroplasia irregolare prodotta dagli effetti irritanti prolungati nelle sedi di iniezione, rafforzati dal veicolo acido lattico/mannitolo. Questa reazione tissutale non specifica è sembrata essere particolare per i ratti. Le lesioni neoplastiche non sono state osservate nei topi trattati con iniezioni sottocutanee quotidiane di octreotide, a dosi fino a 2 mg/kg per 98 settimane, o nei cani trattati con dosi sottocutanee quotidiane di octreotide per 52 settimane.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo dioleato
Fosfatidilcolina di soia
Etanolo anidro
Glicole propilenico (E1520)
Acido edetico
Etanolamina

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'ossigeno e dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Penna preriempita da 1 mL fornita come siringa monodose, sterile, pronta per l'uso (vetro, Tipo I), con tappo dello stantuffo (gomma bromobutilica rivestita di fluoropolimero), ago non visibile (calibro 22) e cappuccio protettivo con copriago (gomma sintetica), inserita in un autoiniettore.

La penna preriempita è contenuta in un sacchetto di alluminio sigillato. La confezione contiene un piccolo cilindro bianco, incluso unicamente a scopo di conservazione.

Confezione da 1 penna preriempita monodose.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'uso

Solo monouso (non riutilizzare la penna preriempita di Oczyesa).

Non usare se la penna preriempita di Oczyesa appare danneggiata.

Non usare se la confezione (scatola di cartone e sacchetto) o il sigillo sono danneggiati.

Non usare questo medicinale se si notano particelle visibili o se appare torbido.

Per le istruzioni per l'uso complete, consultare il foglio illustrativo.

Smaltimento

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

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE-224 84 Lund
Svezia
medicalinfo@camurus.com

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

EU/1/25/1938/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
SE- 216 13 Limhamn
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE DI CARTONE ESTERNA PER LA PENNA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Oczyesa 20 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita
octreotide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita da 1 mL contiene octreotide cloridrato equivalente a 20 mg di octreotide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: glicerolo dioleato, fosfatidilcolina di soia, etanolo anidro, E1520, acido edetico, etanolamina. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile a rilascio prolungato

1 penna preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo
Solo monouso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non refrigerare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'ossigeno e dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE- 224 84 Lund
Svezia

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

EU/1/25/1938/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Oczyesa 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SACCHETTO E PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Oczyesa 20 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita
octreotide
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

20 mg/1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Oczyesa 20 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita octreotide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Oczyesa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Oczyesa
3. Come usare Oczyesa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Oczyesa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Oczyesa e a cosa serve

Oczyesa contiene il principio attivo octreotide. Octreotide è una forma sintetica della somatostatina, una sostanza naturale presente nel corpo che controlla il rilascio dell'ormone della crescita umano. Octreotide agisce nello stesso modo della somatostatina, ma il suo effetto dura più a lungo e perciò non deve essere somministrata con la stessa frequenza.

Oczyesa è usato per il trattamento di mantenimento negli adulti affetti da acromegalia, una condizione in cui il corpo produce una quantità eccessiva di ormone della crescita. È usato nei pazienti che hanno già dimostrato di ottenere un beneficio da medicinali come la somatostatina.

Normalmente, l'ormone della crescita regola la crescita di tessuti, organi e ossa. Nelle persone affette da acromegalia, l'aumentata produzione di ormone della crescita (di solito derivante da un tumore non canceroso dell'ipofisi) provoca un aumento delle dimensioni delle ossa e di determinati tessuti e sintomi come mal di testa, sudorazione eccessiva, intorpidimento delle mani e dei piedi, stanchezza e dolori articolari. Il trattamento con Oczyesa può aiutare ad alleviare i sintomi.

2. Cosa deve sapere prima di usare Oczyesa

Non usi Oczyesa

- se è allergico a octreotide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Oczyesa o durante il trattamento se ha:

- **problemi al cuore** perché il medicinale può influire sulla velocità e sulla regolarità del battito cardiaco;
- **problemi alla cistifellea**, perché l'uso prolungato di Oczyesa può causare la formazione di calcoli biliari;
- **diabete**, perché Oczyesa può influire sul livello di zuccheri nel sangue. Un aumento persistente dei livelli di zuccheri nel sangue può verificarsi durante l'uso a lungo termine. Sono stati

segnalati anche bassi livelli di zuccheri nel sangue. Pertanto, il medico può raccomandare il monitoraggio dei livelli di zuccheri nel sangue e del trattamento del diabete.

Se soffre di diabete di tipo 1 ed è in terapia con insulina, può essere necessario ridurne le dosi durante il trattamento con Oczyesa.

- avuto in passato una **carenza di vitamina B12**. Poiché questo medicinale può ridurre i livelli di vitamina B12 nel sangue, il medico potrà controllare il livello di vitamina B12 periodicamente durante il trattamento con Oczyesa.

Monitoraggio durante il trattamento

I tumori dell'ipofisi che producono un eccesso di ormone della crescita e provocano acromegalia a volte si espandono, causando complicanze gravi, come problemi alla vista. È essenziale monitorare un'eventuale crescita del tumore durante il trattamento con Oczyesa. Nel caso in cui si evidenzia un'espansione del tumore, il medico può prescrivere un trattamento diverso.

Il medico controllerà regolarmente la sua funzionalità epatica durante il trattamento e controllerà anche la funzione della tiroide, in caso di trattamento con Oczyesa per un periodo prolungato.

Bambini e adolescenti

Oczyesa non è raccomandato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. La sicurezza e i benefici di questo medicinale non sono noti in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Oczyesa

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali, poiché la loro attività o i loro effetti indesiderati possono variare in caso di utilizzo concomitante con Oczyesa. Se prende questi medicinali, può essere necessario che il medico ne modifichi la dose:

- medicinali chiamati beta-bloccanti (ad esempio, atenololo, metoprololo) e calcio-antagonisti (ad esempio, amlodipina, verapamil), usati per il trattamento della pressione sanguigna alta o delle malattie del cuore;
- medicinali per il controllo dell'equilibrio dei liquidi e degli elettroliti;
- insulina o altri medicinali per il trattamento del diabete;
- chinidina: un medicinale per il trattamento del ritmo del cuore irregolare;
- terfenadina: un medicinale per il trattamento di condizioni allergiche;
- ciclosporina: un medicinale per la soppressione del rigetto del trapianto e il trattamento di gravi malattie della pelle e grave infiammazione degli occhi e delle articolazioni.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in gravidanza, l'uso di Oczyesa deve essere evitato.

Non è noto se Oczyesa passi nel latte materno. Non allatti con latte materno durante il trattamento con Oczyesa.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Oczyesa non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Eviti di guidare veicoli o di usare macchinari se la tua capacità di reazione è ridotta a causa di effetti indesiderati come capogiro, astenia o mal di testa.

Oczyesa contiene alcol

Questo medicinale contiene 63 mg di alcol (etanolo) in ogni unità di dosaggio che è equivalente a 63 mg/1 mL (6,5% w/w). La quantità in 1 dose di questo medicinale è equivalente a meno di 2 mL di birra o 1 mL di vino.

La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

3. Come usare Oczyesa

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è 20 mg ogni 4 settimane. Oczyesa può essere somministrato fino a 1 settimana prima o 1 settimana dopo la dose ogni 4 settimane programmata in circostanze eccezionali (ad esempio, dose saltata, mancata adesione al trattamento, ecc.).

In caso di passaggio da un altro trattamento con octreotide o lanreotide a Oczyesa, la prima dose di Oczyesa deve essere somministrata al termine dell'intervallo di somministrazione giornaliero o mensile del trattamento precedente.

Il medico valuterà regolarmente l'efficacia del trattamento per lei in termini di IGF-1 e controllo dei sintomi. Nel caso in cui il controllo dei sintomi non sia mantenuto o il medicinale non sia tollerato, lei può passare ad un altro analogo della somatostatina.

Oczyesa è somministrato come iniezione singola sotto la pelle (sottocutanea (s.c.)) dell'addome, della coscia o dei glutei. L'iniezione non deve essere eseguita in altre zone. In caso di iniezioni mensili, è importante cambiare ogni volta la sede in cui viene praticata l'iniezione. Può ricevere più iniezioni nella stessa zona, ma ogni iniezione deve essere eseguita in un punto diverso.

Deve ricevere istruzioni sul modo corretto di iniettare Oczyesa. Legga attentamente le "Istruzioni per l'uso" per la penna preriempita prima di usare Oczyesa.

Istruzioni dettagliate su come usare Oczyesa sono riportate al termine di questo foglio.

Se usa più Oczyesa di quanto deve

Se ha usato più Oczyesa di quanto deve, contatti immediatamente il medico.

I sintomi di un sovradosaggio sono: battito cardiaco anomalo o irregolare, pressione sanguigna bassa, arresto cardiaco (il cuore smette di battere), ridotto apporto di ossigeno al cervello, dolore intenso alla parte alta dello stomaco, ingiallimento della pelle e degli occhi, nausea (sensazione di star male), perdita dell'appetito, diarrea, debolezza, stanchezza, mancanza di energia, perdita di peso, ingrossamento del fegato, fastidio e alti livelli di acido lattico nel sangue.

Se dimentica di usare Oczyesa

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Somministri la dose successiva non appena se ne ricorda.

Se interrompe il trattamento con Oczyesa

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza consultare prima il medico. Se interrompe il trattamento con Oczyesa, i sintomi dell'acromegalia possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi. Informi il medico immediatamente se si manifesta uno dei seguenti:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Calcoli biliari (colelitiasi), che provocano mal di schiena improvviso
- Alto livello di glucosio nel sangue (iperglicemia)

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Tiroide non sufficientemente attiva (ipotiroidismo) con stanchezza, aumento del peso e alterazioni della pelle e dei capelli
- Alterazioni della funzionalità tiroidea (disturbo della tiroide), misurate mediante analisi del sangue
- Infiammazione della cistifellea (colecistite); i sintomi possono comprendere dolore nella parte superiore destra dell'addome (pancia), febbre, nausea
- Bassi livelli di glucosio nel sangue (ipoglicemia)
- Condizione in cui il corpo ha difficoltà a mantenere livelli di glucosio normali (tolleranza al glucosio compromessa)
- Battito cardiaco lento (bradicardia)

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- Tumore non aggressivo dei vasi sanguigni del fegato
- Disidratazione; i sintomi possono comprendere sete, scarsa produzione di urina, urine scure, pelle secca arrossata
- Battito cardiaco veloce (tachicardia)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Reazioni da ipersensibilità (allergiche), inclusa eruzione cutanea
- Reazione allergica grave, improvvisa (anafilassi) che può causare difficoltà a deglutire o a respirare, gonfiore e formicolio, con possibile riduzione della pressione sanguigna con capogiro o perdita di coscienza
- Infiammazione del pancreas (pancreatite); i sintomi possono comprendere dolore improvviso nella parte superiore dell'addome, nausea, vomito e diarrea
- Riduzione del flusso della bile dal fegato causato da un blocco (colestasi)
- Infiammazione del fegato (epatite, epatite colestatica); i sintomi possono comprendere nausea, vomito, perdita dell'appetito, sensazione generale di malessere, sensazione di prurito, urine di colore chiaro
- Ingiallimento della pelle e degli occhi (itterizia)
- Bassi livelli di piastrine nel sangue, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia), che possono causare sanguinamento e comparsa di lividi.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati elencati di seguito. Sono in genere lievi e tendono a scomparire con la continuazione del trattamento.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Dolore addominale
- Stitichezza
- Nausea
- Diarrea
- Flatulenza (aria addominale)
- Mal di testa
- Reazioni locali in sede di iniezione

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Capogiro
- Debolezza
- Respirazione difficoltosa (dispnea)
- Indigestione (dispepsia)
- Fastidio, sensazione di pancia gonfia o gonfiore dell'addome (distensione dell'addome)
- Vomito
- Eccesso di grassi nelle feci (steatorrea)
- Colore alterato delle feci
- Perdita dell'appetito (anoressia)
- Aumento dei livelli di bilirubina nel sangue (iperbilirubinemia), un prodotto di scarto della degradazione dei globuli rossi
- Aumento dei livelli degli enzimi del fegato (transaminasi aumentate)
- Perdita dei capelli (alopecia)
- Sensazione di prurito (prurito)
- Eruzione cutanea
- Dolore articolare (artralgia)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Eruzione della pelle pruriginosa (orticaria)
- Aumento dei livelli degli enzimi del fegato (fosfatasi alcalina, gamma-glutamilttransferasi) nel sangue

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Oczyesa

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul sacchetto e sulla penna preriempita dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non refrigerare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'ossigeno e dalla luce.

Non usare questo medicinale se si notano particelle visibili o se appare torbido.

Oczyesa è solo monouso. La penna preriempita usata deve essere eliminata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Oczyesa

- Il principio attivo è octreotide cloridrato equivalente a 20 mg di octreotide. Il volume di ogni penna preriempita è 1 mL, contenente 20 mg di octreotide.
- Gli altri componenti sono glicerolo dioleato, fosfatidilcolina di soia, etanolo anidro (vedere anche il paragrafo 2, “Oczyesa contiene alcol”), glicole propilenico (E1520), acido edetico, etanolammina.

Descrizione dell’aspetto di Oczyesa e contenuto della confezione

Oczyesa è una soluzione iniettabile a rilascio prolungato. Ogni penna preriempita contiene un liquido limpido di colore da giallastro a giallo.

Ogni confezione contiene 1 penna preriempita con tappo, ago non visibile con cappuccio protettivo e copriago, inserita in un autoiniettore.

La penna preriempita è contenuta in un sacchetto di alluminio sigillato. La confezione contiene un piccolo cilindro bianco, incluso unicamente a scopo di conservazione.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Camurus AB
Rydbergs torg 4
SE- 224 84 Lund
Svezia
medicalinfo@camurus.com

Produttore

Rechon Life Science AB
Soldatorpsvägen 5
SE-216 13 Limhamn
Svezia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d’informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ISTRUZIONI PER L’USO

Oczyesa 20 mg soluzione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita octreotide

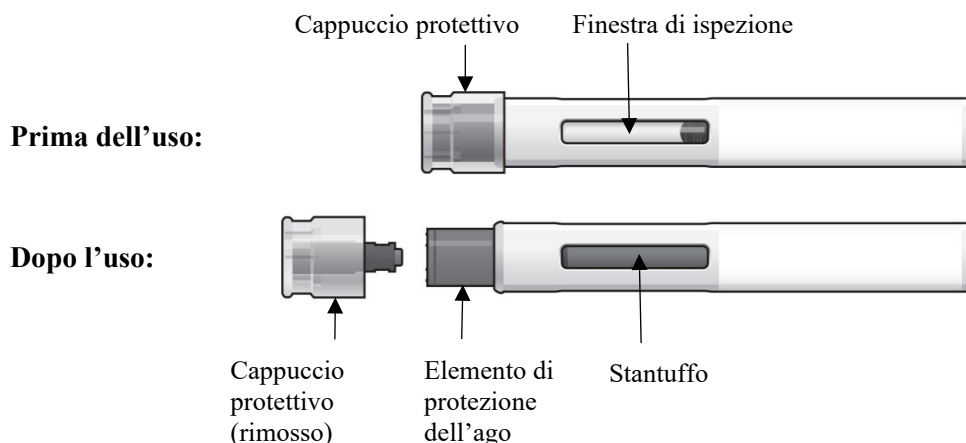
Monouso
Penna preriempita
Uso sottocutaneo

Le istruzioni per l’uso contengono informazioni su come usare Oczyesa.

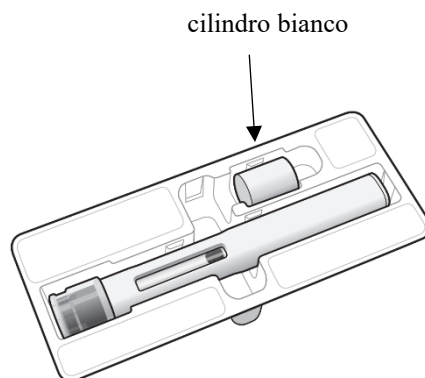
Legga **attentamente tutte** le istruzioni per l’uso prima di usare la penna preriempita di Oczyesa. Conservi le istruzioni per l’uso perché potrebbe aver bisogno di leggerle di nuovo.

Non esegua l'iniezione su sé stesso o su altri fino a quando non le è stato spiegato come utilizzare la penna preriempita di Oczyesa. L'operatore sanitario mostrerà a lei o alla persona che si prende cura di lei come preparare e iniettare la dose di questo medicinale prima che lei tenti di farlo per la prima volta. Per qualsiasi domanda, contatti l'operatore sanitario.

Parti della penna preriempita di Oczyesa prima e dopo l'uso



Nota: la confezione contiene un piccolo cilindro bianco, incluso unicamente a scopo di conservazione.
Non rimuoverlo!



Informazioni importanti da conoscere prima di iniettare questo medicinale

- **Solo monouso** (non riutilizzare la penna preriempita di Oczyesa).
- **Solo per iniezione sottocutanea** (eseguire l'iniezione direttamente nello strato grasso sotto la pelle).
- **Non eseguire l'iniezione** per via intravascolare (nel sangue), intradermica (nello strato della pelle) o intramuscolare (nel muscolo).
- **Non** usare questo medicinale dopo la **data di scadenza** riportata sulla scatola, sul sacchetto o sulla penna preriempita.
- **Non** usare se la penna preriempita di appare danneggiata.
- **Non** usare se la confezione (scatola di cartone e sacchetto) o il sigillo sono danneggiati.
- **Non** rimuovere il cappuccio protettivo fino al momento di eseguire l'iniezione.

Conservazione di Oczyesa penna preriempita

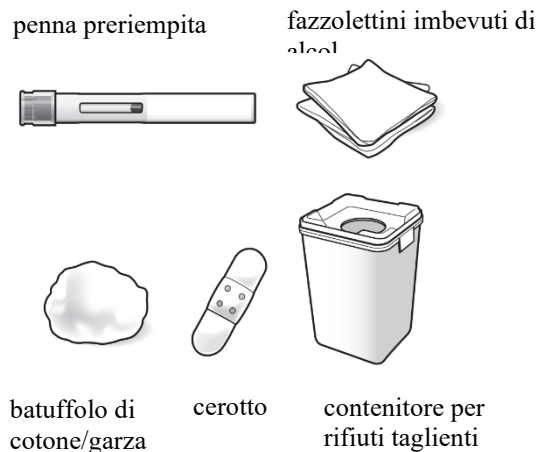
- Conservare la penna preriempita nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'ossigeno e dalla luce.
- **Non** refrigerare la penna preriempita.
- **Tenere Oczyesa fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**

Preparazione per l'iniezione di Oczyesa

Fase 1. Raccogliere i materiali

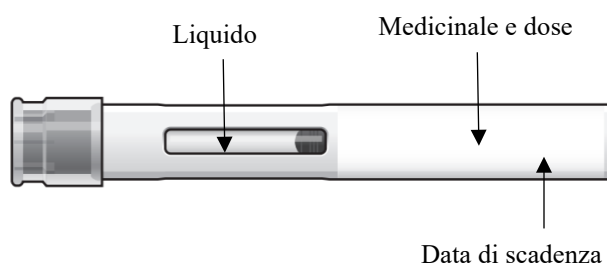
Posizionare tutti i materiali necessari per l'iniezione su una superficie piana e pulita:

- Oczyesa penna preriempita
- fazzolettino imbevuto di alcol (non incluso)
- batuffolo di cotone o garza (non incluso)
- cerotto (non incluso)
- contenitore per rifiuti taglienti (non incluso) (vedere Fase 10)



Fase 2. Ispezionare Oczyesa penna preriempita

- Estrarre il sacchetto dalla scatola. Aprire il sacchetto ed estrarre la penna preriempita.
- Controllare l'etichetta per assicurarsi che il medicinale sia corretto.
- Controllare la **data di scadenza** riportata sulla scatola, sul sacchetto o sulla penna preriempita. Non usare Oczyesa penna preriempita dopo la data di scadenza.
- Controllare che il **liquido sia di colore da giallastro a giallo e limpido**. È possibile vedere una bolla d'aria. Questo è normale.
- **Non usare questo medicinale se si notano particelle visibili o se appare torbido.**



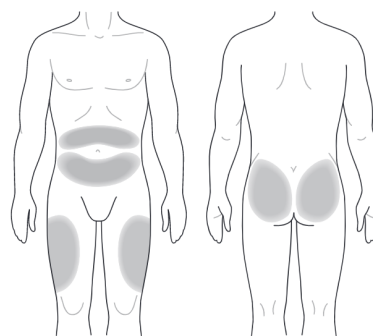
Fase 3. Lavarsi le mani

- Lavare bene le mani con acqua e sapone. Asciugare le mani completamente.



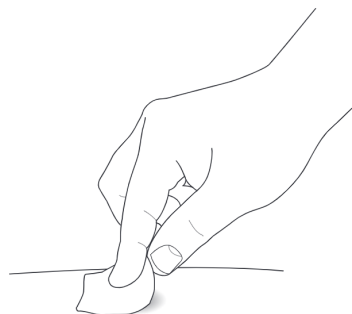
Fase 4. Scegliere la sede di iniezione

- Scegliere una zona per l'iniezione (addome, coscia o glutei).
Scegliere una sede di iniezione nella zona per l'iniezione in cui vi sia sufficiente tessuto grasso (sottocutaneo). Ogni zona per l'iniezione può avere più sedi di iniezione.
- Può essere necessario l'aiuto di una persona che abbia ricevuto istruzioni su come eseguire l'iniezione, nel caso in cui sia impossibile raggiungere certe zone.
- **Non** esegua l'iniezione in punti in cui la pelle è indolenzita, danneggiata, presenta lividi o cicatrici.
- **Non** esegua l'iniezione in una sede di iniezione usata di recente nella zona per l'iniezione selezionata.
- **Non** esegua l'iniezione entro 5 cm di distanza dall'ombelico.



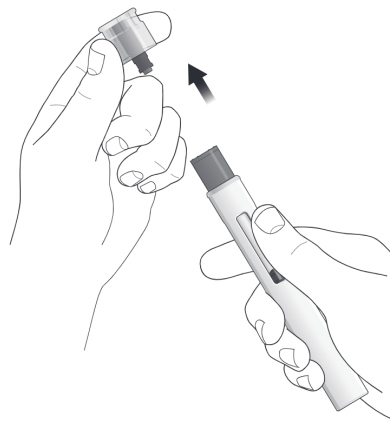
Fase 5. Pulire la sede di iniezione

- Pulire la sede di iniezione con un fazzolettino imbevuto di alcol.
- Lasciare asciugare la sede di iniezione prima di eseguire l'iniezione.
- **Non** toccare nuovamente la zona pulita prima dell'iniezione.



Fase 6. Rimuovere e gettare via il cappuccio protettivo

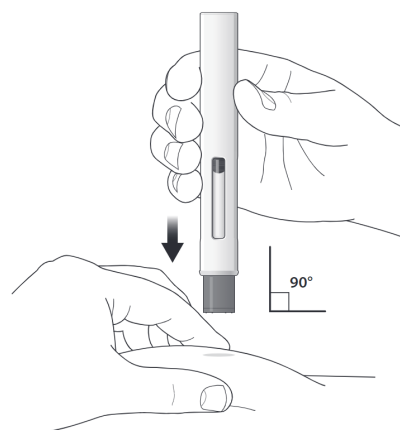
- Tenere Oczyesa penna preriempita con una mano con la punta rivolta verso l'alto. Con l'altra mano, sfilare il cappuccio protettivo. Può essere necessaria una certa forza per rimuoverlo. Non fare oscillare o ruotare il cappuccio.
- **Non riposizionare il cappuccio.** Gettare via immediatamente il cappuccio protettivo.
- Può essere visibile una goccia di liquido all'estremità dell'ago. Questo è normale.
- **Non** toccare o premere l'elemento di protezione dell'ago. Questo potrebbe attivare la penna preriempita.



Iniettare Oczyesa

Fase 7. Prepararsi per iniziare l'iniezione

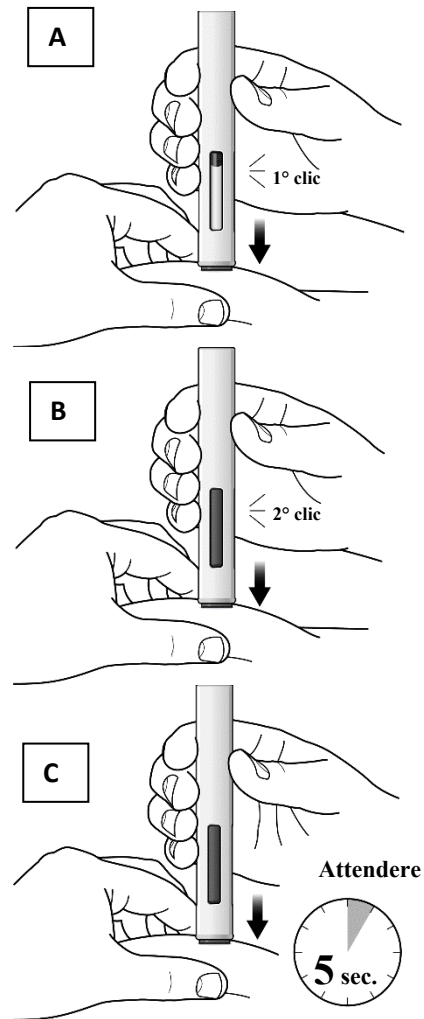
- Sollevare e tenere la pelle nella sede di iniezione tra il pollice e le altre dita. **Tenere la pelle sollevata fino al completamento dell'iniezione.**
- Con l'altra mano, tenere la penna preriempita in modo da poter vedere la finestra di ispezione.
- Posizionare la penna preriempita verticalmente (a 90 gradi) e piatta contro la pelle sollevata.



Fase 8. Eseguire l'iniezione

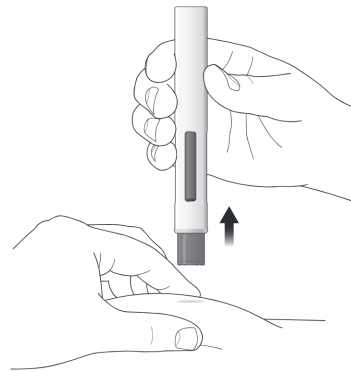
Iniettare Oczyesa seguendo le fasi illustrate nelle figure A, B e C.

- Premere la penna preriempita fino in fondo e tenerla contro la pelle. Questo farà scivolare l'elemento di protezione dell'ago all'interno della penna preriempita.
- Si udirà un **primo clic**, indicante che l'iniezione è iniziata.
- Lo stantuffo si muoverà verso il basso attraverso la finestra di ispezione.
- Continuare a **tenere** la penna preriempita verso il basso.
- Quando si sente il **secondo clic**, continuare a tenere la penna preriempita verso il basso per altri **5 secondi**.
- Controllare che lo stantuffo sia completamente visibile nella finestra di ispezione.



Fase 9. Rimuovere Oczyesa penna preriempita

- Rimuovere la penna preriempita dalla pelle. L'iniezione è ormai completata ed è possibile rilasciare la pelle sollevata.
- L'ago rimane nascosto dall'elemento di protezione per evitare lesioni da puntura.
- Può essere presente una piccola quantità di sangue o liquido nella sede di iniezione. Questo è normale. Passare un batuffolo di cotone o una garza sulla zona e applicare un cerotto se necessario.
- **Non** strofinare la sede di iniezione.



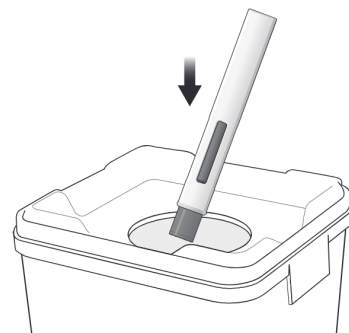
Smaltire Oczyesa penna preriempita

Fase 10. Smaltire Oczyesa penna preriempita

Gettare via (smaltire) Oczyesa penna preriempita in un contenitore per rifiuti taglienti subito dopo l'uso.

Non gettare (smaltire) le penne preriempite di Oczyesa nei rifiuti domestici.

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



ALLEGATO IV

CONCLUSIONI RELATIVE ALLA SIMILARITÀ E DEROGA ALLA SIMILARITÀ PRESENTATE DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI

Conclusioni presentate dall'Agenzia europea per i medicinali su:

- **Similarità**

Il Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) ritiene che Oczyesa sia simile al medicinale orfano già autorizzato ai sensi dell'articolo 3 del Regolamento. 847/2000/CE, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (European Public Assessment Report, EPAR).

- **Deroga**

Il Comitato dei medicinali per uso umano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) ritiene che, ai sensi dell'articolo 8 del Regolamento 141/2000/CE, sia applicabile la seguente deroga definita dall'articolo 8(3) del Regolamento 141/2000/CE, come ulteriormente descritto nella relazione pubblica di valutazione europea (European Public Assessment Report, EPAR):

il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Mycapssa non è in grado di fornire quantità sufficienti di medicinale