

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ACETATO DE OCTREOTIDA 20 mg
Forma farmacéutica:	Suspensión inyectable de liberación prolongada
Fortaleza:	20 mg
Presentación:	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro y 1 jeringa prellenada de vidrio incoloro de diluyente.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	PHARMATHEN S.A., Atenas, Grecia.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es) , país (es):	PHARMATHEN INTERNATIONAL S.A., Atenas, Grecia.
Número de Registro Sanitario:	M-20-017-H01
Fecha de Inscripción:	2 de abril de 2020.
Composición:	
Cada vial contiene:	
Octreotida (eq. a 22,4 mg de acetato de octreotrida)	20,0 mg
Cada jeringa prellenada con diluyente contiene:	
Croscarmelosa sódica	14,0 mg
Manitol	12,0 mg
Poloxamero 188	4,0 mg
Agua para inyección c.s.	c.s.
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de pacientes con acromegalia en quienes la cirugía es inapropiada o ineficaz, o en el período intermedio hasta que la radioterapia sea completamente efectiva (ver sección Posología).

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales, por ejemplo, tumores carcinoides con características del sistema carcinoide (ver sección Farmacodinamia).

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o de origen primario desconocido donde se han excluido los sitios de origen que no pertenecen al intestino medio.

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de TSH:

Cuando la secreción no se ha normalizado después de cirugía y/o radioterapia;

En pacientes en quienes la cirugía es inapropiada;

En pacientes irradiados, hasta que la radioterapia sea efectiva.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes enumerados.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

General

Como los tumores pituitarios secretores de GH a veces pueden expandirse, causando complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual), es esencial que todos los pacientes sean monitoreados cuidadosamente. Si aparece evidencia de expansión tumoral, pueden ser aconsejables procedimientos alternativos.

Los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de la hormona del crecimiento (GH) y la normalización de la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en mujeres con acromegalia podrían restaurar potencialmente la fertilidad. Se debe recomendar a las pacientes en edad fértil que usen métodos anticonceptivos adecuados si es necesario durante el tratamiento con octreotida (ver sección Embarazo y Lactancia).

La función tiroidea debe controlarse en pacientes que reciben tratamiento prolongado con octreotida.

La función hepática debe controlarse durante la terapia con octreotida.

Eventos cardiovasculares relacionados

Se han reportado casos comunes de bradicardia. Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos como betabloqueantes, bloqueadores de canales de calcio o agentes para controlar el equilibrio de fluidos y electrolitos (ver sección Interacciones).

Vesícula biliar y eventos relacionados

La colelitiasis es un evento muy común durante el tratamiento con octreotida y puede asociarse con colecistitis y dilatación del conducto biliar (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda un examen ecográfico de la vesícula biliar antes y aproximadamente a intervalos de 6 meses durante la terapia de octreotida inyectable de liberación prolongada.

Metabolismo de la glucosa

Debido a su acción inhibitoria sobre la hormona del crecimiento, el glucagón y la liberación de insulina, Octreotida (como acetato de octreotida) puede afectar la regulación de la glucosa. La tolerancia a la glucosa postprandial puede verse afectada. Al igual que se reportó para los pacientes tratados con octreotida subcutánea, en algunos casos, se puede inducir el estado de hiperglucemia persistente como resultado de la administración crónica. También se ha reportado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus tipo I concomitante, es probable que Octreotida (como acetato de octreotida) afecte la regulación de la glucosa, y los requisitos de insulina pueden reducirse. En pacientes no diabéticos y en pacientes diabéticos tipo II con reservas de insulina parcialmente intactas, la administración de octreotida subcutánea puede dar lugar a un aumento de la glucemia postprandial. Por lo tanto, se recomienda controlar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, octreotida, debido a su mayor potencia relativa para inhibir la secreción de GH y glucagón que la insulina, y debido a la menor duración de su acción inhibitoria sobre la insulina, puede aumentar la intensidad y prolongar la duración de la hipoglucemia. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca.

Nutrición

Octreotida puede alterar la absorción de las grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado niveles reducidos de vitamina B12 y pruebas de Schilling anormales en algunos pacientes que reciben terapia con octreotida. Se recomienda controlar los niveles de vitamina B12 durante la terapia con Octreotida (como acetato de octreotida) en pacientes con antecedentes de privación de vitamina B12.

Contenido de sodio

Octreotida (como acetato de octreotida) contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante el tratamiento con octreotida incluyen trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con administración de octreotida fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, dolor de cabeza, coleditiasis, hiperglucemia y estreñimiento. Otras reacciones adversas comúnmente notificadas fueron mareos, dolor localizado, ictericia biliar, disfunción tiroidea (p. ej., disminución de la hormona estimulante de la tiroides [TSH], disminución de la T4 total y disminución de la T4 libre), heces blandas, intolerancia a la glucosa, vómitos, astenia e hipoglucemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas, enumeradas en la Tabla 1, se han acumulado de estudios clínicos con octreotida:

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasifican bajo el título de frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo informes aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
Frecuentes:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces blandas, decoloración de las heces.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza.
Frecuentes:	Mareo.
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, trastorno de la tiroides (p. ej., disminución de TSH, disminución de T4 total y disminución de T4 libre).
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Colelitiasis.
Frecuentes:	Colecistitis, lodo biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hiperglucemia.
Frecuentes:	Hipoglucemia, intolerancia a la glucosa, anorexia.
Poco frecuentes:	Deshidratación.
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	
Muy frecuentes:	Reacción en el lugar de inyección.
Frecuentes:	Astenia.
Investigaciones	
Frecuentes:	Niveles elevados de transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción cutánea, alopecia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia.
Poco frecuentes:	Taquicardia.

Postcomercialización

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente, presentadas en la Tabla 2, se notifican voluntariamente y no siempre es posible establecer de manera confiable la frecuencia o una relación causal con la exposición al medicamento.

Tabla 2: Reacciones adversas derivadas de notificaciones espontáneas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunitario
Anafilaxia, reacciones de alergia/hipersensibilidad.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria.
Trastornos hepatobiliares
Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestática.
Trastornos cardíacos
Arritmias.
Investigaciones
Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, aumento de los niveles de gamma glutamil transferasa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Vesícula biliar y reacciones relacionadas

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad de la vesícula biliar y disminuyen la secreción biliar, lo que puede provocar anomalías o lodo en la vesícula biliar. Se ha notificado el desarrollo de cálculos biliares en un 15 % a 30 % de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con octreotida subcutánea. La incidencia en la población general (de 40 a 60 años) es de aproximadamente el 5 % al 20%. La exposición a largo plazo a la octreotida inyectable de liberación prolongada de pacientes con acromegalia o tumores gastroenteropancreáticos sugiere que el tratamiento con octreotida inyectable de liberación prolongada no aumenta la incidencia de formación de cálculos biliares, en comparación con el tratamiento subcutáneo. Si se producen cálculos biliares, generalmente son asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben tratarse mediante terapia de disolución con ácidos biliares o mediante cirugía.

Trastornos gastrointestinales

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden parecerse a la obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico severo, sensibilidad abdominal y contracción muscular.

Se sabe que la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales disminuye con el tiempo con el tratamiento continuo.

Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se ha notificado hipersensibilidad y reacciones alérgicas durante la postcomercialización. Cuando ocurren, afectan principalmente la piel, y rara vez la boca y las vías respiratorias. Se han notificado casos aislados de shock anafiláctico.

Reacciones en el lugar de inyección

Se notificaron frecuentemente reacciones relacionadas con el sitio de inyección, que incluyen dolor, enrojecimiento, hemorragia, prurito, hinchazón o induración, en pacientes que recibieron octreotida inyectable de liberación prolongada; sin embargo, estos eventos no requirieron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Aunque la excreción de grasa fecal medida puede aumentar, hasta la fecha no hay evidencia de que el tratamiento a largo plazo con octreotida haya llevado a una deficiencia nutricional debido a malabsorción.

Enzimas pancreáticas

En casos muy raros, se ha notificado pancreatitis aguda dentro de las primeras horas o días de tratamiento con octreotida subcutánea y se resolvió al suspender el medicamento. Además, se ha informado pancreatitis inducida por coleditiasis en pacientes en tratamiento con octreotida subcutánea a largo plazo.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de somatostatina. En pacientes con síndrome acromegálico y carcinoide, se observaron cambios en el ECG, como prolongación del intervalo QT, cambios de eje, repolarización temprana, bajo voltaje, transición R/S, progresión temprana de la onda R y cambios no específicos de la onda ST-T. La relación de estos eventos con el acetato de octreotida no está establecida porque muchos de estos pacientes tienen enfermedades cardíacas subyacentes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia durante la experiencia postcomercialización, en particular durante el tratamiento con octreotida inyectable de liberación prolongada (intravenosa) en pacientes con cirrosis hepática, y durante el tratamiento con octreotida inyectable de liberación prolongada. Esto es reversible después de la interrupción del tratamiento.

Posología y modo de administración:

Posología

Acromegalia

Se recomienda comenzar el tratamiento con la administración de 20 mg de Octreotida (como acetato de octreotida) a intervalos de 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con octreotida subcutánea pueden comenzar el tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida) el día después de la última dosis de octreotida subcutánea.

El ajuste posterior de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 / somatomedina C (IGF-1) y los síntomas clínicos.

Para los pacientes en los que, dentro de este período de 3 meses, los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH; IGF-1) no estén completamente controlados (las concentraciones de GH aún se encuentren por encima de 2,5 microgramos/L), la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si después de 3 meses, la GH, el IGF-1 y/o

los síntomas no se controlan adecuadamente a una dosis de 30 mg, la dosis puede aumentarse a 40 mg cada 4 semanas.

Para los pacientes cuyas concentraciones de GH son consistentemente inferiores a 1 microgramo/L, cuyas concentraciones séricas de IGF-1 se normalizaron, y en los cuales, la mayoría de los signos/síntomas reversibles de acromegalia han desaparecido después de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se puede administrar 10 mg de Octreotida (como acetato de octreotida) cada 4 semanas. Sin embargo, particularmente en este grupo de pacientes, se recomienda vigilar de cerca el control adecuado de las concentraciones séricas de GH e IGF-1, y los signos/síntomas clínicos con esta dosis baja de Octreotida (como acetato de octreotida).

Para los pacientes con una dosis estable de Octreotida (como acetato de octreotida), la evaluación de GH e IGF-1 debe realizarse cada 6 meses.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales

Se recomienda comenzar el tratamiento con la administración de 20 mg de Octreotida (como acetato de octreotida) a intervalos de 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con octreotida subcutánea deben continuar con la dosis previamente efectiva durante 2 semanas después de la primera inyección de Octreotida (como acetato de octreotida).

Para los pacientes en los que los síntomas y los marcadores biológicos están bien controlados después de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Octreotida (como acetato de octreotida) cada 4 semanas.

Para los pacientes en los que los síntomas se controlan solo parcialmente después de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Octreotida (como acetato de octreotida) cada 4 semanas.

Para los días en que los síntomas asociados con los tumores gastroenteropancreáticos pueden aumentar durante el tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida), se recomienda la administración adicional de octreotida subcutánea a la dosis utilizada antes del tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida). Esto puede ocurrir principalmente en los primeros 2 meses de tratamiento hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o de origen primario desconocido donde se han excluido los sitios de origen que no pertenecen al intestino medio

La dosis recomendada de Octreotida (como acetato de octreotida) es de 30 mg administrados cada 4 semanas (ver sección Farmacodinamia). El tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida) para el control del tumor debe continuarse en ausencia de progresión tumoral.

Tratamiento de adenomas secretores de TSH

El tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida) debe iniciarse con una dosis de 20 mg a intervalos de 4 semanas durante 3 meses antes de considerar el ajuste de la dosis. La dosis se ajusta en función de la TSH y la respuesta de la hormona tiroidea.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afectó la exposición total (AUC) a octreotida cuando se administró de forma subcutánea. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de Octreotida (como acetato de octreotida).

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

En un estudio con octreotida administrada de forma subcutánea e intravenosa, se demostró que la capacidad de eliminación puede reducirse en pacientes con cirrosis hepática, pero no en pacientes con enfermedad del hígado graso. En ciertos casos, los pacientes con insuficiencia hepática pueden requerir un ajuste de dosis.

Uso en pacientes de edad avanzada

En un estudio con octreotida administrado de forma subcutánea, no fue necesario ajustar la dosis en sujetos ≥ 65 años de edad. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis en este grupo de pacientes con Octreotida (como acetato de octreotida).

Uso en niños

Hay experiencia limitada con el uso de Octreotida (como acetato de octreotida) en niños.

Método de administración

Octreotida (como acetato de octreotida) sólo se puede administrar mediante inyección intramuscular profunda. El sitio de las inyecciones intramusculares repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo izquierdo y el derecho (ver sección Instrucciones de uso y manipulación).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos como betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio o agentes para controlar el equilibrio de fluidos y electrolitos cuando Octreotida (como acetato de octreotida) se administra concomitantemente (ver sección Advertencias y Precauciones).

Se pueden requerir ajustes de dosis de insulina y medicamentos antidiabéticos cuando Octreotida (como acetato de octreotida) se administra concomitantemente (ver sección Advertencias y Precauciones).

Se ha encontrado que octreotida reduce la absorción intestinal de ciclosporina y retrasa la de cimetidina.

La administración concomitante de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de bromocriptina.

Los datos publicados limitados indican que los análogos de somatostatina podrían disminuir el aclaramiento metabólico de los compuestos que se sabe que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo que puede deberse a la supresión de la hormona del crecimiento. Dado que no se puede excluir que octreotida pueda tener este efecto, otros medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 y que tienen un índice terapéutico bajo (por ejemplo, quinidina, terfenadina) deben usarse con precaución.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos (menos de 300 resultados de embarazo) del uso de octreotida en mujeres embarazadas, y en aproximadamente un tercio de los casos se desconocen los resultados del embarazo. La mayoría de los informes se recibieron después del uso postcomercialización de octreotida y más del 50 % de los embarazos expuestos se informaron en pacientes con acromegalia. La mayoría de las mujeres

estuvieron expuestas a octreotida durante el primer trimestre del embarazo a dosis que van desde 100-1200 microgramos/día de octreotida subcutánea o 10-40 mg/mes de inyección de octreotida de acción prolongada. Se notificaron anomalías congénitas en aproximadamente el 4 % de los casos de embarazo para los que se conoce el resultado. No se sospecha ninguna relación causal con octreotida en estos casos.

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver sección Datos Preclínicos y de seguridad).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Octreotida (como acetato de octreotida) durante el embarazo (ver sección Advertencias y Precauciones).

Lactancia

Se desconoce si octreotida se excreta en la leche materna humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de octreotida en la leche materna. Las pacientes no deben amamantar durante el tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida).

Fertilidad

No se sabe si octreotida tiene un efecto sobre la fertilidad humana. Se encontró un descenso tardío de los testículos para descendientes masculinos de madres tratadas durante el embarazo y la lactancia. Sin embargo, octreotida no perjudicó la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal por día (ver sección Preclínica y seguridad).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Octreotida (como acetato de octreotida) tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que sean cautelosos al conducir o utilizar máquinas si experimentan mareos, astenia/fatiga o dolor de cabeza durante el tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida).

Sobredosis:

Se han notificado un número limitado de sobredosis accidentales de octreotida inyectable de liberación prolongada. Las dosis oscilaron entre 100 mg y 163 mg/mes de octreotida inyectable de liberación prolongada. El único evento adverso reportado fueron sofocos.

Se han notificado pacientes con cáncer que reciben dosis de octreotida inyectable de liberación prolongada de hasta 60 mg/mes y hasta 90 mg/2 semanas. Estas dosis fueron en general bien toleradas; sin embargo, se han notificado los siguientes eventos adversos: micción frecuente, fatiga, depresión, ansiedad y falta de concentración.

El manejo de la sobredosis es sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: H01CB02.

Grupo farmacoterapéutico: Preparados hormonales sistémicos, excl. Hormonas sexuales, Hormonas hipofisarias e hipotalámicas, Hormonas hipotalámicas, Inhibidores de las hormonas del crecimiento.

Mecanismo de acción

Octreotida es un derivado octapéptido sintético de la somatostatina natural con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción considerablemente prolongada. Inhibe la secreción patológicamente aumentada de la hormona del crecimiento (GH) y de los péptidos y la serotonina producidos dentro del sistema endocrino GEP.

En animales, octreotida es un inhibidor más potente de la liberación de GH, glucagón e insulina que la somatostatina, con una mayor selectividad para la supresión de GH y glucagón.

En sujetos sanos, se ha demostrado que octreotida, como la somatostatina, inhibe:

La liberación de GH estimulada por arginina, hipoglucemia inducida por ejercicio e insulina;

La liberación postprandial de insulina, glucagón, gastrina, otros péptidos del sistema endocrino GEP y liberación estimulada por arginina de insulina y glucagón;

La liberación estimulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH) de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

A diferencia de la somatostatina, octreotida inhibe la secreción de GH preferentemente sobre la insulina y su administración no es seguida por hipersecreción de hormonas de rebote (es decir, GH en pacientes con acromegalia).

En pacientes con acromegalia, Octreotida (como acetato de octreotida), una formulación galénica de octreotida adecuada para la administración repetida a intervalos de 4 semanas, proporciona concentraciones séricas de octreotida consistentes y terapéuticas, reduciendo así constantemente la GH y normalizando las concentraciones séricas de IGF 1 en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de pacientes, octreotida inyectable de liberación prolongada reduce notablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, como dolor de cabeza, transpiración, parestesia, fatiga, osteoartralgia y síndrome del túnel carpiano. En pacientes con acromegalia no tratados previamente con adenoma pituitario secretor de GH, el tratamiento con octreotida inyectable de liberación prolongada resultó en una reducción del volumen tumoral de >20 % en una proporción significativa (50 %) de pacientes.

En pacientes individuales con adenoma pituitario secretor de GH, se notificó que la octreotida inyectable de liberación prolongada conduce a la contracción del tumor (antes de la cirugía). Sin embargo, la cirugía no debe retrasarse.

Para pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino gastroenteropancreático, el tratamiento con Octreotida (como acetato de octreotida) proporciona un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. El efecto de la octreotida en diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos es el siguiente:

Tumores carcinoides

La administración de octreotida puede mejorar los síntomas, particularmente el enrojecimiento y la diarrea. En muchos casos, esto se acompaña de una caída en la serotonina plasmática y una excreción urinaria reducida de ácido 5-hidroxiindolacético.

VIPomas

La característica bioquímica de estos tumores es la sobreproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida da como resultado el alivio de la diarrea secretora severa típica de la afección, con la consiguiente mejora en la calidad de vida. Esto se acompaña de una mejora en las anomalías electrolíticas asociadas, por ejemplo, hipocalemia, permitiendo que la administración de suplementos enterales y parenterales de líquidos y electrolitos sea retirada. En algunos pacientes, la exploración por tomografía computarizada sugiere una disminución o detención de la progresión del tumor, o incluso la contracción del tumor, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica suele ir acompañada de una reducción en los niveles de VIP en plasma, que pueden caer dentro del rango de referencia normal.

Glucagonomas

La administración de octreotida da como resultado en la mayoría de los casos una mejora sustancial de la erupción migratoria necrótica que es característica de la afección. El efecto de octreotida sobre el estado de diabetes mellitus moderada que ocurre con frecuencia no es marcado y, en general, no da como resultado una reducción de los requisitos de insulina o agentes hipoglucemiantes orales. Octreotida produce una mejoría de la diarrea y, por lo tanto, aumento de peso en los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida a menudo conduce a una reducción inmediata en los niveles de glucagón en plasma, esta disminución generalmente no se mantiene durante un período prolongado de administración, a

pesar de la mejora sintomática continua.

Gastrinomas/Síndrome de Zollinger-Ellison

La terapia con inhibidores de la bomba de protones o agentes bloqueadores del receptor H2 generalmente controla la hipersecreción de ácido gástrico. Sin embargo, la diarrea, que también es un síntoma prominente, puede no aliviarse adecuadamente con inhibidores de la bomba de protones o agentes bloqueadores del receptor H2. Octreotida (como acetato de octreotida) puede ayudar a reducir aún más la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, incluida la diarrea, ya que proporciona la supresión de los niveles elevados de gastrina en algunos pacientes.

Insulinomas

La administración de octreotida produce una caída en la insulina inmunorreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, octreotida puede ayudar a restaurar y mantener la normoglucemia antes de la operación. En pacientes con tumores benignos o malignos inoperantes, el control glucémico puede mejorarse incluso sin una reducción sostenida concomitante de los niveles de insulina circulante.

Tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o de origen primario desconocido donde se han excluido los sitios de origen que no pertenecen al intestino medio

Un estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PROMID) demostró que la octreotida inyectable de liberación prolongada inhibe el crecimiento tumoral en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio. Se aleatorizaron 85 pacientes para recibir 30 mg de octreotida inyectable de liberación prolongada cada 4 semanas (n=42) o placebo (n=43) durante 18 meses, o hasta la progresión del tumor o la muerte.

Los principales criterios de inclusión fueron: no haber recibido tratamiento previo; confirmado histológicamente; localmente inoperable o metastásico bien diferenciado; tumores/carcinomas neuroendocrinos funcionalmente activos o inactivos; con tumor primario ubicado en el intestino medio o de origen desconocido que se cree que es de origen intestinal si se excluye un tumor primario dentro del páncreas, el tórax u otro lugar.

El punto final primario fue el tiempo hasta la progresión del tumor o la muerte relacionada con el tumor (TTP).

En la población de análisis por intención de tratar (ITT) (todos los pacientes aleatorizados), se observaron 26 y 41 progresiones o muertes relacionadas con tumores en los grupos de octreotida inyectable de liberación prolongada y placebo, respectivamente (HR=0,32; IC 95%, 0,19 a 0,55; valor p=0,00015).

En la población de análisis por ITT conservador (cITT) en la que 3 pacientes fueron censurados al azar, se observaron 26 y 40 progresiones o muertes relacionadas con el tumor en los grupos de octreotida inyectable de liberación prolongada y placebo, respectivamente (HR=0,34; IC 95%, 0,20 a 0,59; valor p=0,00072; Fig. 1). La mediana del

tiempo hasta la progresión del tumor fue de 14,3 meses (IC 95 %, 11,0 a 28,8 meses) en el grupo de octreotida inyectable de liberación prolongada y 6,0 meses (IC 95%, 3,7 a 9,4 meses) en el grupo placebo.

En la población de análisis por protocolo (PP) en la que se censuró a pacientes adicionales al final del tratamiento del estudio, se observó progresión tumoral o muerte relacionada con el tumor en 19 y 38 receptores de octreotida inyectable de liberación prolongada y de placebo, respectivamente (HR=0,24; IC 95%, 0,13 a 0,45; valor p=0,0000036).

Figura 1: Estimaciones de Kaplan-Meier de TTP que comparan octreotida inyectable de liberación prolongada con placebo (población ITT conservadora).

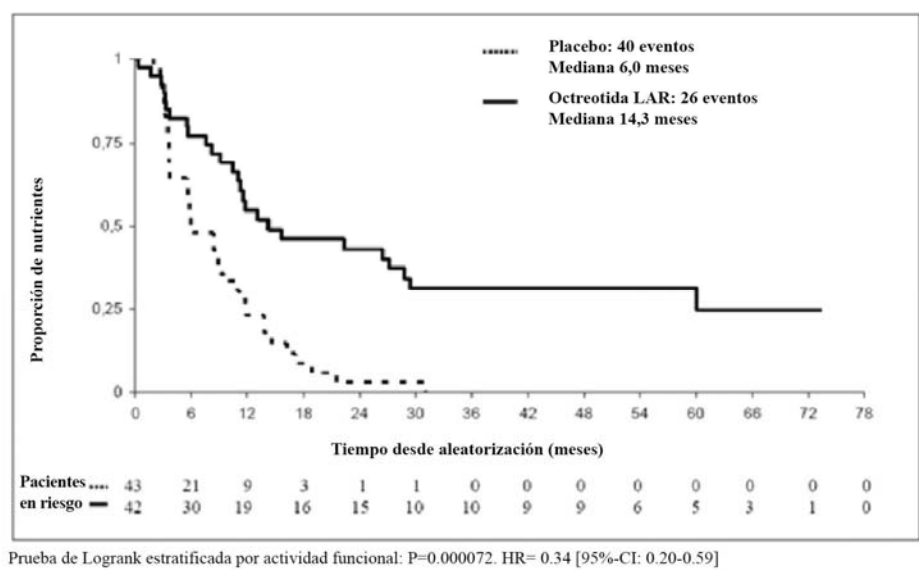


Tabla 3: Resultados de TTP por poblaciones de análisis.

	Eventos de TTP		Mediana de TTP meses [IC 95%]		R [IC 95%] valor p*
	Octreotida inyectable de liberación prolongada	Placebo	Octreotida inyectable de liberación prolongada	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0,32 [IC 95%, 0,19 a 0,55] P=0,000015
cITT	26	40	14,3 [IC 95%, 11,0 a	6,0 [IC 95%, 3,7 a 9,4]	0,34 [IC 95 %, 0,20 a 0,59]

			28,8]		P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [IC 95%, 0,13 a 0,45] P=0,0000036
NR=no reportado; HR=índice de riesgo; TTP=tiempo hasta la progresión del tumor; ITT=intención de tratar; cITT=ITT conservador; PP=por protocolo *Prueba Logrank estratificada por actividad funcional					

El efecto del tratamiento fue similar en pacientes con tumores funcionalmente activos (HR=0,23; IC 95%, 0,09 a 0,57) y tumores inactivos (HR=0,25; IC 95%, 0,10 a 0,59).

Después de 6 meses de tratamiento, se observó una enfermedad estable en el 67% de los pacientes en el grupo de octreotida inyectable de liberación prolongada y en 37% de los pacientes en el grupo de placebo.

Con base en el beneficio clínico significativo de octreotida inyectable de liberación prolongada observado en este análisis intermedio planificado previamente, se detuvo el reclutamiento.

La seguridad de octreotida inyectable de liberación prolongada en este ensayo fue consistente con el perfil de seguridad establecido.

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de TSH

Se ha demostrado que octreotida inyectable de liberación prolongada, aplicada como una inyección intramuscular cada 4 semanas, suprime las hormonas tiroideas elevadas, normaliza la TSH y mejora los signos y síntomas clínicos de hipertiroidismo en pacientes con adenomas secretores de TSH. El efecto del tratamiento de octreotida inyectable de liberación prolongada alcanzó significación estadística en comparación con el valor basal después de 28 días y el beneficio del tratamiento continuó durante hasta 6 meses.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Después de las inyecciones intramusculares únicas de octreotida inyectable de liberación prolongada, la concentración sérica de octreotida alcanza un pico inicial transitorio dentro de 1 hora después de la administración, seguido de una disminución progresiva a un nivel bajo de octreotida indetectable dentro de las 24 horas. Después de este pico inicial en el día 1, octreotida permanece en niveles subterapéuticos en la mayoría de los pacientes durante los siguientes 7 días. A partir de entonces, las concentraciones de octreotida aumentan nuevamente, alcanzan concentraciones de meseta alrededor del día 14 y permanecen relativamente constantes durante las siguientes 3 a 4 semanas. El nivel máximo durante el día 1 es más bajo que los niveles durante la fase de meseta y no se produce más del 0,5% de la liberación total del medicamento durante el día 1. Después de aproximadamente el día

42, la concentración de octreotida disminuye lentamente, concomitante con la fase de degradación terminal de la matriz polimérica de la forma de dosificación.

En pacientes con acromegalia, las concentraciones de octreotida en meseta después de dosis únicas de 10 mg, 20 mg y 30 mg de octreotida inyectable de liberación prolongada ascienden a 358 ng/L, 926 ng/L y 1.710 ng/L, respectivamente. Las concentraciones séricas de octreotida en estado estacionario, alcanzadas después de 3 inyecciones a intervalos de 4 semanas, son más altas por un factor de aproximadamente 1,6 a 1,8 y ascienden a 1.557 ng/L y 2.384 ng/L después de múltiples inyecciones de 20 mg y 30 mg de octreotida inyectable de liberación prolongada, respectivamente.

En pacientes con tumores carcinoides, la media (y mediana) de las concentraciones séricas medias de octreotida en el estado estacionario después de múltiples inyecciones de 10 mg, 20 mg y 30 mg de octreotida inyectable de liberación prolongada a intervalos de 4 semanas también aumentaron linealmente con la dosis y fueron 1.231 (894) ng/L, 2.620 (2.270) ng/L y 3.928 (3.010) ng/L, respectivamente.

No se produjo una acumulación de octreotida más allá de lo esperado de los perfiles de liberación superpuestos durante una duración de hasta 28 inyecciones mensuales de octreotida inyectable de liberación prolongada.

Distribución y biotransformación

El perfil farmacocinético de octreotida después de la inyección de octreotida inyectable de liberación prolongada refleja el perfil de liberación de la matriz polimérica y su biodegradación. Una vez liberada en la circulación sistémica, octreotida se distribuye de acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas conocidas, como se describe para la administración subcutánea. El volumen de distribución de octreotida en estado estacionario es de 0,27 L/kg y el aclaramiento corporal total es de 160 mL/min. La unión a proteínas plasmáticas asciende al 65 % y esencialmente ningún medicamento se une a las células sanguíneas.

Los datos farmacocinéticos con muestras de sangre limitadas en pacientes pediátricos de 7 a 17 años con obesidad hipotalámica que recibieron una dosis de octreotida inyectable de liberación prolongada de 40 mg una vez al mes mostraron concentraciones plasmáticas mínimas de octreotida de 1.395 ng/L después de la primera inyección y de 2.973 ng/L en estado estacionario. Se observa una alta variabilidad entre sujetos.

Las concentraciones mínimas de octreotida en estado estacionario no se correlacionaron con la edad y el IMC, pero se correlacionaron moderadamente con el peso corporal (52,3-133 kg) y fueron significativamente diferentes entre pacientes masculinos y femeninos, es decir, aproximadamente un 17% más para pacientes femeninas.

Datos preclínicos de seguridad

Los estudios de toxicidad aguda y dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicología reproductiva en animales no revelaron preocupaciones específicas de seguridad para los humanos.

Los estudios de reproducción en animales no revelaron evidencia de efectos teratogénicos, embriofetales u otros efectos de reproducción debido a octreotida a dosis parentales de hasta 1 mg/kg/día. Se observó cierto retraso en el crecimiento fisiológico en la descendencia de ratas, que fue transitorio y atribuible a la inhibición de la GH provocada por una actividad farmacodinámica excesiva (ver sección Embarazo y Lactancia).

No se realizaron estudios específicos en ratas jóvenes. En los estudios de desarrollo pre y postnatal, se observó crecimiento y maduración reducidos en la descendencia F1 de madres que recibieron octreotida durante todo el período de embarazo y lactancia. Se observó un descenso tardío de los testículos para los descendientes machos F1, pero la fertilidad de las crías machos F1 afectadas se mantuvo normal. Por lo tanto, las

observaciones mencionadas anteriormente fueron transitorias y se consideraron como consecuencia de la inhibición de la GH.

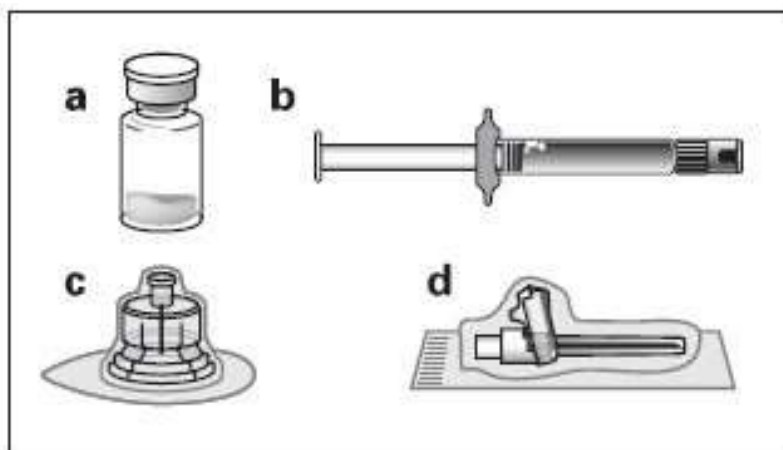
Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Octreotida (como acetato de octreotida) puede almacenarse a menos de 30 °C el día de la inyección.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales

SÓLO PARA INYECCIÓN INTRAMUSCULAR PROFUNDA (INTRAGLÚTEA PROFUNDA).

Incluido en el kit de inyección:



- a. Un vial que contiene el polvo de Octreotida (como acetato de octreotida).
- b. Una jeringa prellenada que contiene el disolvente para la reconstitución.
- c. Un adaptador del vial para la reconstitución del medicamento.
- d. Una aguja de inyección de seguridad.

Siga cuidadosamente las instrucciones a continuación para garantizar la reconstitución adecuada de Octreotida (como acetato de octreotida) antes de la inyección intramuscular profunda.

Existen tres acciones críticas en la reconstitución de Octreotida (como acetato de octreotida). No seguirlas podría resultar en la imposibilidad de administrar el medicamento de manera adecuada.

- El kit de inyección debe alcanzar la temperatura ambiente. Retire el kit de inyección de la nevera y déjelo reposar a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero no exceda las 24 horas.
- Después de agregar la solución del disolvente, asegúrese de que el polvo esté completamente saturado dejando reposar el vial durante 5 minutos.

- Después de la saturación, agite el vial moderadamente en dirección horizontal durante un mínimo de 30 segundos hasta que se forme una suspensión uniforme. La suspensión de Octreotida (como acetato de octreotida) solo debe prepararse inmediatamente antes de la administración.

Octreotida (como acetato de octreotida) solo debe ser administrado por un profesional de la salud capacitado.

Paso 1

- Retire el kit de inyección Octreotida (como acetato de octreotida) del refrigerador.

ATENCIÓN: Es fundamental comenzar el proceso de reconstitución solo después de que el kit de inyección alcance la temperatura ambiente. Deje que el kit repose a temperatura ambiente durante un mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero no exceda las 24 horas.



Nota: El kit de inyección se puede volver a refrigerar de ser necesario.

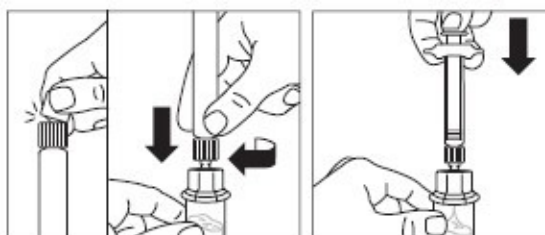
Paso 2

- Retire la tapa de plástico del vial y limpie el tapón de goma del vial con una toallita con alcohol.
- Despegue la película de la ampolla y retire el adaptador del vial de su empaque, sosteniéndolo entre la tapa blanca y la falda. NO toque la punta del dispositivo de acceso en ningún lugar.
- Coloque el vial en una superficie plana. Coloque el adaptador del vial en la parte superior del vial y empújelo completamente hacia abajo hasta oír el clic que confirma que encajó en su lugar.
- Limpie la punta del adaptador del vial con una toallita con alcohol.



Paso 3

- Quite la tapa blanca lisa de la jeringa prellenada con solución disolvente y



enrosque la jeringa en el adaptador del vial.

- Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para transferir toda la solución del disolvente al vial.

Paso 4

ATENCIÓN: Deje reposar el vial durante 5 minutos para garantizar que el disolvente haya saturado completamente el polvo.

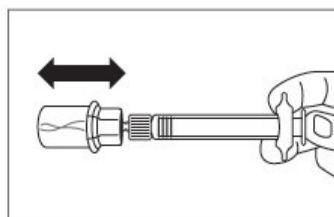
Nota: Es normal si la varilla del émbolo se mueve hacia arriba, ya que podría haber una ligera sobrepresión en el vial.



- En esta etapa, prepare al paciente para la inyección.

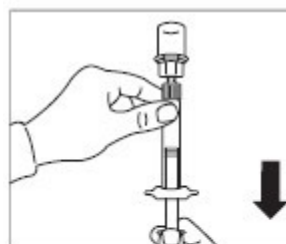
Paso 5

- Después del período de saturación, asegúrese de empujar el émbolo completamente hacia abajo en la jeringa. **ATENCIÓN:** Con el émbolo presionado hasta el fondo en la jeringa, agite el vial moderadamente en sentido horizontal durante un mínimo de 30 segundos para que el polvo quede completamente suspendido (suspensión lechosa y uniforme). Repita la agitación moderada durante otros 30 segundos si el polvo no está completamente suspendido.



Paso 6

- Invierta la jeringa y el vial, tire lentamente del émbolo hacia atrás y extraiga todo el contenido hacia la jeringa.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

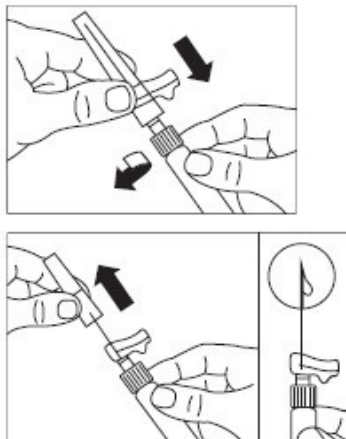


del vial



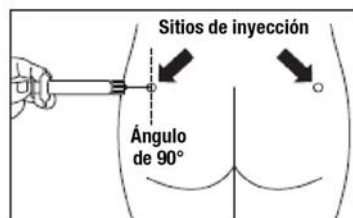
Paso 7

- Prepare el sitio de inyección con una toallita con alcohol.
- Coloque la aguja de inyección de seguridad en la jeringa.
- Si se demora la administración inmediata, vuelva a agitar suavemente la jeringa para garantizar una suspensión lechosa y uniforme. • Quite la cubierta protectora de la aguja.
- Golpee suavemente la jeringa para eliminar o expulsar cualquier burbuja visible.
- Continúe inmediatamente con el Paso 8 para la administración al paciente.
Cualquier retraso puede provocar sedimentación.



Paso 8

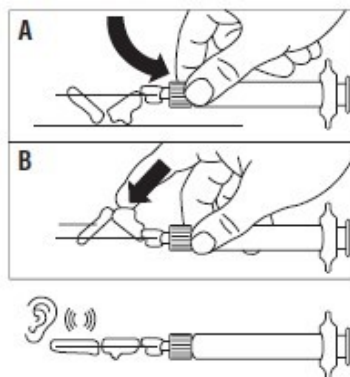
- Octreotida (como acetato de octreotida) debe administrarse solo por inyección intramuscular profunda (intra-glútea profunda), NUNCA por intravenosa.
- Inserte la aguja completamente en el glúteo izquierdo o derecho a un ángulo de 90 ° con respecto a la piel.
- Tire lentamente del émbolo para verificar que no se haya penetrado ningún vaso sanguíneo (reposicione si se ha penetrado un vaso sanguíneo).
- Presione el émbolo con presión constante hasta que la jeringa esté vacía. Retire la aguja del sitio de inyección y active el protector de seguridad (como se muestra en el Paso 9).



vía

Paso 9

- Active el protector de seguridad sobre la aguja en uno de los dos métodos que se muestran:



- presione la sección articulada del protector de seguridad hacia abajo sobre una superficie dura (figura A);
 - o empuje la parte articulada hacia adelante con su dedo (figura B).
 - Un “clic” audible confirma la activación correcta.
 - Nota: Registre el sitio de inyección en el registro del paciente y alterne mensualmente. Deseche la jeringa inmediatamente (en un recipiente para objetos punzantes).
- Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2022.