

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Sandostatin® LAR® (Acetato de octreotida)
Forma farmacéutica:	Microesferas para inyección IM
Fortaleza:	20,0 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro, una jeringa prellenada con 2,5 mL de disolvente y 2 agujas estériles.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, RICH, SUIZA. 1. NOVARTIS PHARMA AG, BASILEA, SUIZA. Fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo y el Disolvente. 2. SANDOZ GMBH, KUNDL, AUSTRIA. Microesferas a granel. 3. ABBOTT BIOLOGICALS, B.V., OLST, HOLANDA. Disolvente. 4. B.BRAUN MELSUNGEN AG, MELSUNGEN, ALEMANIA. Equipo de inyección
Fabricante, país:	
Número de Registro Sanitario:	M-03-119-H01
Fecha de Inscripción:	2 de septiembre de 2003
Composición:	
Cada bulbo contiene: Cada jeringa precargada contiene:	
Octreotida (eq. a 22,4 mg de acetato de octreotida)	20,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica Manitol	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de los pacientes con acromegalia:

En los que se ha logrado un control suficiente con Sandostatin® subcutáneo,

En quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima. Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales en quienes se ha logrado un control suficiente de los síntomas con Sandostatin subcutáneo:

Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.

VIPomas.

Glucagonomas.

Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.

Insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.

GRFomas.

Tratamiento de los pacientes aquejados de tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de sus excipientes (véase el apartado).

Precauciones:

Ver advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de somatotropina pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de somatotropina (GH) y de la normalización de la concentración del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) en las mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes en edad de procrear que, en caso de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con la octreotida (véase también el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA).

En los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con la octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Acontecimientos cardiovasculares

Se han registrado casos infrecuentes de bradicardia. Puede ser necesario ajustar la dosis de fármacos, como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y acontecimientos biliares

En un 15-30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin s.c. se han notificado cálculos biliares. La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años de edad) es de entre el 5 y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o con tumores gastroenteropancreáticos indica que, en comparación con el tratamiento s.c., la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colestiasis. Sin embargo, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo.

Cuando se forman cálculos biliares, éstos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado "Recomendaciones relativas a la colestiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR" al final de este prospecto.)

Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitor sobre la somatotropina, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. Puede ocurrir un menoscabo de la tolerancia a la glucosa postprandial. En algunos pacientes tratados con Sandostatin s.c. se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente.

En los pacientes con diabetes mellitus de tipo I concomitante, Sandostatin LAR probablemente afecte a la regulación de la glucosa, y las necesidades de insulina podrían verse reducidas. En los pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia postprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En los pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir la secreción de GH y de glucagón con relativa mayor potencia que la insulina, y dado que su acción inhibitor de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado y prolongar la duración de la hipoglucemia. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación. Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas alimenticias en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B12 y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con la octreotida. En los pacientes que han padecido una carencia de vitamina B12 en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con la octreotida son, por ejemplo, los trastornos gastrointestinales, los trastornos del sistema nervioso, los trastornos hepatobiliares y los trastornos del metabolismo y la nutrición. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la coleditiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes son los mareos, el dolor localizado, el sedimento biliar, la disfunción tiroidea (p.ej., disminución de las concentraciones de tirotrópina, de T4 total y de T4 libre), las heces blandas, la hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia. En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor con la palpación abdominal y defensa abdominal.

Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con la octreotida cause deficiencias nutricionales por hipoabsorción.

Muy raras veces se han descrito casos de pancreatitis aguda durante las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo, la que se resolvió al retirar el medicamento. También se ha notificado pancreatitis inducida por coleditiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin.

En los pacientes acromegálicos y los pacientes con síndrome carcinoideo se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T.

Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos endocrinos

Frecuente: Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej., disminuciones de las concentraciones de TSH, de T4 total y de T4 libre).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: Hiperglucemia.

Frecuente: Hipoglucemia, hipotolerancia («intolerancia») a la glucosa, disminución del apetito.

Infrecuente: Deshidratación.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Cefalea.

Frecuente: Mareos.

Trastornos cardíacos

Frecuente: Bradicardia.

Infrecuente: Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuente: Disnea.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.

Frecuente: Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas, cambio de color de las heces.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuente: Colelitiasis.

Frecuente: Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Prurito, exantema, alopecia.

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración

Muy frecuente: Reacción en el lugar de la inyección

Frecuente Astenia

Pruebas complementarias

Frecuente: Elevación de las transaminasas.

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del sistema inmunitario: Reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Trastornos cardíacos: Arritmias.

Trastornos hepatobiliares: Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria.

Pruebas complementarias: Elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la γ -glutamyltransferasa.

Posología y modo de administración:

Sandostatin LAR sólo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho (véase INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Población destinataria general

Acromegalia

En pacientes en los que se ha logrado un control suficiente con Sandostatin subcutáneo, se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. El tratamiento con Sandostatin LAR puede iniciarse al día siguiente de la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulínico de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y las magnitudes bioquímicas (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1 µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han cedido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se puede administrar una dosis de 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. En este grupo de pacientes, no obstante, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como los signos y síntomas clínicos, durante el tratamiento con esta dosis baja de Sandostatin LAR.

En los pacientes que reciben una dosis fija de Sandostatin LAR, se controlarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

En los pacientes en quienes la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, así como tras la radioterapia, por un tiempo provisorio, hasta que la radioterapia haya ejercido todos sus efectos, se recomienda un breve período de tratamiento con Sandostatin subcutáneo para evaluar la respuesta y la tolerabilidad sistémica de la octreotida antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR como se describió antes.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales

En los pacientes cuyos síntomas están suficientemente controlados con Sandostatin subcutáneo, se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las dos semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En los pacientes que no han recibido un tratamiento previo con Sandostatin subcutáneo, se recomienda administrar al principio Sandostatin subcutáneo en dosis de 0,1 mg tres veces al día durante un período breve (de alrededor de 2 semanas) a fin de evaluar la respuesta y la Tolerabilidad sistémica a la octreotida antes de empezar el tratamiento con Sandostatin LAR como se describió antes.

En los pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los pacientes en los que sólo se ha logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores gastroenteropancreáticos puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo a la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los dos primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de los pacientes aquejados de tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido.

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas (véase el apartado FARMACODINAMIA). El tratamiento con Sandostatin LAR para el control de un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La disfunción renal no altera la exposición total (AUC) a la octreotida cuando ésta se administra por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en los pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en los pacientes con cirrosis hepática.

Población pediátrica

Se tienen pocos antecedentes de uso de Sandostatin LAR en niños.

Población geriátrica

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos 65 años de edad. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Podría ser necesario ajustar la dosis de los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico cuando dichos fármacos se administren con Sandostatin LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

También podría ser preciso ajustar la dosis de insulina y de los medicamentos antidiabéticos cuando éstos se administren con Sandostatin LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se ha observado que la octreotida disminuye la absorción intestinal de la ciclosporina y retarda la de la cimetidina.

La administración simultánea de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última.

Algunos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual quizás se deba a una supresión de somatotropina. Como no se puede excluir que la octreotida ejerza este efecto, se han de utilizar con cautela los fármacos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño (p.ej., quinidina, terfenadina).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías congénitas ni malformaciones debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos de desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductora. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las

características endocrinas específicas de la especie estudiada (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Lactancia

No se sabe si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida se excreta en la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

No se sabe si la octreotida afecta la fecundidad humana ya que no altera la fecundidad de las ratas machos o hembras que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No existe información sobre los efectos del Sandostatin LAR sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

Sobredosis:

Se han notificado algunos casos de sobredosis accidentales de Sandostatin LAR. Las dosis variaron de 100 a 163 mg mensuales de Sandostatin LAR. La única reacción adversa notificada fueron los sofocos.

Se han descrito casos de pacientes cancerosos que recibieron dosis de Sandostatin LAR de hasta 60 mg al mes y de hasta 90 mg cada 2 semanas. Estas dosis fueron generalmente bien toleradas, pero se registraron las siguientes reacciones adversas: polaquiuria, fatiga, depresión, angustia y falta de concentración.

El tratamiento de las sobredosis debe ser sintomático.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC. H01 Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos.

A diferencia de la somatostatina, la octreotida inhibe preferencialmente a la GH más que a la insulina, y su administración no produce una hipersecreción hormonal de rebote (es decir, hipersecreción de GH en los pacientes acromegálicos).

En los pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR (una formulación galénica de octreotida que puede administrarse de forma repetida cada 4 semanas) da lugar a concentraciones séricas constantes y terapéuticas de octreotida, lo cual disminuye la concentración de GH y normaliza las concentraciones séricas de IGF-1 en la mayoría de los pacientes. En casi todos los pacientes, Sandostatin LAR reduce considerablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, a saber, las cefaleas, la transpiración, las parestesias, el cansancio, las osteoartalgias y el síndrome del túnel carpiano. En pacientes acromegálicos con adenoma hipofisario secretor de GH que no habían recibido tratamiento previo, Sandostatin LAR redujo en más de un 20% el volumen del tumor en una proporción significativa (50%) de tales pacientes.

En los pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino gastroenteropancreático, el tratamiento con Sandostatin LAR proporciona un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. A continuación se describe el efecto de la octreotida en diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos:

Tumores carcinoides:

La administración de octreotida puede producir una mejora de los síntomas, especialmente de las crisis vasomotoras y la diarrea. En muchos casos, ello se acompaña de un descenso de la serotonina plasmática y de una eliminación urinaria reducida de ácido 5-hidroxiindolacético.

VIPomas:

La característica bioquímica de estos tumores es la producción excesiva del péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida produce un alivio de la diarrea secretora aguda típica de este estado, con la consiguiente mejora de la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejora de las anomalías electrolíticas asociadas a la diarrea, como por ejemplo la hipopotasemia, con lo que se puede suspender el aporte de electrolitos y líquidos entéricos y parenterales. En algunos pacientes, la tomografía computarizada sugiere una ralentización o

detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción del mismo, especialmente de las metástasis hepáticas. La mejora clínica normalmente se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de VIP, que pueden descender hasta ser normales.

Glucagonomas:

La administración de octreotida produce en la mayoría de los casos una mejoría notable del exantema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de la octreotida sobre la diabetes mellitus leve, de aparición frecuente, no es pronunciado y no suele conllevar una reducción de las necesidades de insulina o hipoglucemiantes orales. La octreotida mejora la diarrea y, por consiguiente, produce un aumento de peso en los pacientes afectados.

Aunque la administración de octreotida ocasiona a menudo una reducción inmediata de las concentraciones plasmáticas de glucagón, esta disminución no suele mantenerse durante la administración prolongada, a pesar de la continua mejora de los síntomas.

Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison:

Si bien el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes de los receptores H₂ controla la ulceración péptica recurrente que deriva de la hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho control puede ser parcial. La diarrea también puede ser un síntoma predominante no aliviado en todos los pacientes por este tratamiento. La octreotida, sola o con inhibidores de la bomba protónica o antagonistas de los receptores H₂, puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, incluso la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por parte del tumor, como son las crisis vasomotoras. En algunos pacientes, la octreotida reduce la concentración plasmática de gastrina.

Insulinomas:

La administración de octreotida produce un descenso de la insulina inmunorreactiva circulante. En los pacientes con tumores operables, la octreotida puede ayudar a restablecer y mantener la normoglucemia prequirúrgicamente. En los pacientes con tumores benignos o malignos irreseccables, se puede mejorar el control glucémico, incluso sin una reducción sostenida simultánea de las concentraciones circulantes de insulina.

GRFomas:

Estos tumores raros se caracterizan por producir el factor liberador de somatotropina (GRF), solo o junto con otros péptidos activos. La octreotida mejora las características y síntomas de la acromegalia resultante, probablemente por inhibición del GRF y de la secreción de GH, Conduciendo posiblemente a una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

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

Tras inyecciones intramusculares únicas de Sandostatin LAR, las concentraciones séricas de octreotida alcanzan un valor máximo inicial transitorio en 1 hora, después de lo cual disminuyen de forma progresiva hasta dejar de ser detectables en un plazo de 24 horas.

Después de este pico inicial del primer día, se mantienen concentraciones subterapéuticas de octreotida durante los siguientes 7 días en la mayoría de los pacientes. Posteriormente, las concentraciones de octreotida aumentan de nuevo y alcanzan una fase de meseta hacia el día 14 y permanecen relativamente constantes durante las 3 o 4 semanas siguientes. La concentración máxima del primer día es inferior a las concentraciones de la fase de meseta (el primer día no se produce más de un 0,5% de la liberación total del fármaco). Desde el día 42 aproximadamente, la concentración de octreotida disminuye de forma lenta, coincidiendo con la fase de degradación terminal de la matriz polimérica de la forma farmacéutica.

Tras la administración de dosis únicas de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR a pacientes con acromegalia, las concentraciones de octreotida son de 358 ng/l, 926 ng/l, y 1710 ng/l, respectivamente, en la fase de meseta. Las concentraciones séricas estacionarias de la octreotida, que se alcanzan después de administrar 3 inyecciones cada 4 semanas, son mayores por un factor de 1,6-1,8 y ascienden a 1557 ng/l y 2384 ng/l tras la administración de inyecciones múltiples de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR, respectivamente.

En los pacientes con tumores carcinoides, las concentraciones séricas medias (y medianas) de la octreotida en el estado estacionario, tras la administración de inyecciones múltiples de

10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas, aumentaron también de forma proporcional a la dosis y fueron iguales a 1231 (894) ng/l, 2620 (2.270) ng/l y 3.928 (3010) ng/l, respectivamente.

No se apreció ninguna acumulación de octreotida (mayor de la que cabe esperar de la superposición de las curvas de liberación) durante un período de administración de hasta 28 inyecciones mensuales de Sandostatin LAR.

La farmacocinética de la octreotida tras la inyección de Sandostatin LAR es un reflejo de la liberación de la octreotida de la matriz polimérica y de la biodegradación de dicho fármaco.

Una vez liberada en la circulación general, la octreotida se distribuye según sus propiedades farmacocinéticas conocidas, como se describió en el caso de la administración subcutánea. El volumen de distribución de la octreotida en el estado estacionario es de 0,27 l/kg y la depuración total del organismo de 160 ml/min. La unión a proteínas plasmáticas es del 65% y el fármaco prácticamente no se une a células sanguíneas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tumores neuroendocrinos avanzados con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido

Un estudio de fase III comparativo con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento (estudio PROMID) demostró que Sandostatin LAR inhibe el crecimiento tumoral en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio.

Ochenta y cinco pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya sea Sandostatin LAR en dosis de 30 mg cada 4 semanas ($n = 42$) o bien el placebo ($n = 43$) durante 18 meses o hasta la progresión del tumor o la muerte de la persona.

Los principales criterios de inclusión fueron: ausencia de tratamiento previo; tumores o carcinomas neuroendocrinos funcionalmente activos o inactivos, bien diferenciados, localmente irreseables o metastásicos, confirmados histológicamente; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido, supuestamente originado en el intestino medio (si se ha descartado que se localice en el páncreas, el tórax o en otro sitio).

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor o la muerte relacionada con el tumor (TPT).

En la población de análisis por intención de tratar (población por IDT), que incluía a todos los pacientes aleatorizados, se observaron 26 y 41 progresiones o muertes relacionadas con el tumor en los grupos de Sandostatin LAR y del placebo, respectivamente (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,32; IC del 95%: 0,19 a 0,55; valor de $p = 0,000015$).

En la población análisis por intención de tratar conservador IDTc (población por IDTc), con datos incompletos (*censored*) de 3 pacientes en el momento de la aleatorización, se apreciaron 26 y 40 progresiones o muertes relacionadas con el tumor en los grupos de Sandostatin LAR y del placebo, respectivamente (HR= 0,34; IC del 95%: 0,20 a 0,59; valor de $p = 0,000072$; Fig.1). La mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor fue de 14,3 meses (IC del 95%: 11,0 a 28,8 meses) en el grupo de Sandostatin LAR, y de 6,0 meses (IC del 95%: 3,7 a 9,4 meses) en el grupo del placebo.

En la población por protocolo (población PP o de casos válidos), con datos incompletos (*censored*) de pacientes adicionales al final del tratamiento de estudio, se apreciaron progresiones tumorales o muertes relacionadas con el tumor en 19 y 38 pacientes que recibieron Sandostatin LAR o el placebo, respectivamente (HR = 0,24; IC del 95%: 0,13 a 0,45; valor de $p = 0,0000036$).

Prueba del orden logarítmico estratificada según la actividad funcional; $p=0,000072$, HR= 0,34 (I Tabla 1 TTP en función de las poblaciones de análisis TTP)			TTP mediano, en meses [IC del 95%]		HR [IC del 95%] Valor de p^*
Sandostatin LAR		Placebo	Sandostatin LAR		Placebo
IT	26	41	NR	NR	0,32

					[IC del 95%, 0,19 a 0,55] P=0,000015
ITc	26	40	14,3 [IC del 95%, 128,8]	6,0 [IC del 95% a 9,4]	0,34 [IC del 95%, 0,20 a 0,59] P=0,000072
PP	19	38	NR	NR	0,24 [IC del 95%, 0,13 a 0,45] P=0,0000036
NN=no notificado; HR=cociente de riesgos instantáneos; TTP=tiempo transcurrido hasta la progresióntumor; IT=(análisis por) intención de tratar; ITc= (análisis por) IT conservador; PP=por protocolo					

NN=no notificado; HR=cociente de riesgos instantáneos; TPT=tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor;

IDT= (análisis por) intención de tratar; IDTc= (análisis por) IDT conservador; PP=por protocolo.

*Prueba del orden logarítmico estratificado por actividad funcional.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes con tumores funcionalmente activos (HR

= 0,23; IC del 95%: 0,09 a 0,57) e inactivos (HR = 0,25; IC del 95%: 0,10 a 0,59).

Al cabo de 6 meses de tratamiento, se observó que la enfermedad era estable en el 66% de los pacientes del grupo de Sandostatin LAR y en el 37% de los pacientes del grupo del placebo.

Debido al significativo beneficio clínico de Sandostatin LAR que se apreció en este análisis intermedio preplanificado, se decidió suspender el reclutamiento.

En este ensayo, los efectos adversos de Sandostatin LAR fueron los que cabía esperar del perfil toxicológico establecido del producto.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis repetidas

En dos estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en ratas que recibieron inyecciones intramusculares de 2,5 mg de Sandostatin LAR (en forma de microesferas de 50 Mg) cada 4 semanas durante 21 o 24 semanas no se observaron signos patológicos relacionados con el fármaco durante la autopsia. El único dato anatomopatológico de interés Fue la miositis granulomatosa reversible que ocasionaron las microesferas en el lugar de la inyección, tanto en las ratas tratadas como en los animales testigos.

Genotoxicidad

La octreotida y sus metabolitos carecieron de poder mutágeno cuando se investigaron *in vitro* en sistemas analíticos validados (bacterias y células mamíferas). En uno de los estudios se observó una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en células de hámster chino V79, pero solo cuando las concentraciones eran elevadas y citotóxicas. Sin embargo, no se apreció un aumento de aberraciones cromosómicas en los linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida. *In vivo*, no se ha observado actividad clastógena en la médula ósea de los ratones tratados con octreotida por vía intravenosa (ensayo de micronúcleos), ni se hallaron signos de genotoxicidad en los ratones machos cuando se efectuó un ensayo de reparación del ADN en cabezas de espermatozoides. Las microesferas carecieron de poder mutágeno en los ensayos convencionales de genotoxicidad

Poder cancerígeno y toxicidad crónica

En los estudios de ratas a las que se administraron dosis diarias de Sandostatin subcutáneo de hasta 1,25 mg/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas, principalmente en algunos machos, en el lugar de la inyección subcutánea después de 52, 104 y 113/116 semanas. En los testigos también se apreciaron tumores locales, pero el desarrollo de estos tumores se atribuyó a un trastorno fibroplásico producido por unos efectos irritantes y sostenidos en el lugar de la inyección, potenciado por el vehículo ácido de manitol y ácido láctico. Esta reacción hística no específica parecía ser característica de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/kg de Sandostatin durante 99 semanas, ni tampoco en los perros que recibieron inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogenia de 116 semanas efectuado en ratas que recibieron Sandostatin subcutáneo también reveló la presencia de adenocarcinomas en el endometrio uterino, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis más alta de 1,25 mg/kg diarios. Este hallazgo se asoció a una incidencia elevada de endometritis, un menor número de cuerpos lúteos en el ovario, una disminución de los adenomas mamarios y a la presencia de dilatación luminal y glandular uterina, todo lo cual apunta a un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los tumores de carácter endocrino son específicos de la rata como especie animal y carecen de interés a efectos del uso del medicamento en los seres humanos.

Toxicidad para la función reproductora

Se han realizado estudios de reproducción con dosis parenterales de Sandostatin de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día en ratas y conejos. Los estudios revelaron un cierto retraso del desarrollo fisiológico en las crías de las ratas, que era pasajero y a todas luces atribuibles a la inhibición de la GH causada por la exagerada actividad farmacodinámica. No hubo indicios de que la octreotida causara efectos teratógenos, embriofetales o sobre la función reproductora.

Las microesferas carecieron de efectos tóxicos en los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en ratas y conejos.

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

Kit sin adaptador para el vial ni aguja con dispositivo de seguridad

Instrucciones para la inyección intramuscular de Sandostatin LAR

SÓLO PARA INYECCIÓN INTRAGLÚTEA PROFUNDA

Contenido:

Siga escrupulosamente las instrucciones que se indican a continuación para lograr la saturación completa del polvo y obtener una suspensión uniforme antes de la inyección intramuscular.

La suspensión de Sandostatin LAR debe prepararse **inmediatamente** antes de la inyección.

Solo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin LAR.

Deje que el vial de Sandostatin LAR y la jeringa precargada de vehículo alcancen la temperatura ambiente.

Retire el disco que recubre el vial de Sandostatin LAR. Golpee suavemente el vial para que el polvo se asiente en el fondo.

Extraiga el capuchón de la jeringa precargada de vehículo.

Conecte una de las agujas suministradas a la jeringa precargada de vehículo.

Un vial de Sandostatin LAR Una jeringa precargada de vehículo + dos agujas.

Desinfecte el tabique de goma del vial con un hisopo embebido en alcohol. Introduzca la aguja en el centro del tabique de goma del vial de Sandostatin LAR.

Sin agitar el polvo de Sandostatin LAR, inyecte lentamente el vehículo, dejando que se deslice por la pared interna del frasco. No inyecte el vehículo directamente en el polvo.

Retire la aguja del vial.

No agite el vial hasta que el vehículo haya humedecido por completo el polvo de Sandostatin LAR (lo cual tarda entre 2 y 5 minutos).

Sin invertir el vial, examine el polvo depositado en las paredes y el fondo del vial. Si todavía quedan sitios secos, aguarde a que el polvo se acabe de humectar. Mientras tanto, prepare al paciente para la inyección.

Al terminar la humectación, agite moderadamente el vial en círculos durante unos 30-60 segundos hasta obtener una suspensión lechosa homogénea.

No sacuda el vial enérgicamente pues la suspensión puede flocular y volverse inutilizable.

Reintroduzca inmediatamente la aguja en el tabique de goma y luego, inclinándolo el vial a unos 45 grados y con la parte biselada de la aguja mirando hacia abajo, aspire lentamente el contenido del vial hacia el interior de la jeringa.

No invierta el vial al llenar la jeringa pues ello podría alterar la cantidad extraída. Normalmente quedará un poco de suspensión en las paredes y el fondo del frasco. Dicho volumen excedente está previsto. Cambie inmediatamente la aguja (suministrada).

Cuando la suspensión esté lista, proceda a la administración sin demora. Invierta delicadamente la jeringa según sea necesario para garantizar la homogeneidad de la suspensión. Elimine el aire de la jeringa.

Desinfecte el lugar de la inyección con un hisopo embebido en alcohol.

Introduzca la aguja en el glúteo izquierdo o derecho y tire del émbolo hacia fuera para confirmar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo. Inyecte lentamente por vía intramuscular profunda en el glúteo ejerciendo una presión constante. Si la aguja se atora, inserte otra aguja del mismo diámetro [1,1 mm, calibre 19].

Sandostatin LAR debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, nunca por vía intravenosa. Si la aguja ha perforado un vaso sanguíneo, cámbiela y elija otro lugar de inyección.

Kit con adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad

Instrucciones para la inyección intramuscular de Sandostatin LAR

SÓLO PARA INYECCIÓN INTRAGLÚTEA PROFUNDA

Contenido

a Un vial de Sandostatin LAR (polvo)

b Una jeringa precargada de vehículo (para la reconstitución del producto)

c Un adaptador para el vial (para la reconstitución del producto)

d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad de calibre 20 x 3,88 cm

Siga escrupulosamente las instrucciones que se indican a continuación para garantizar la reconstitución adecuada de Sandostatin LAR antes de la inyección intraglútea profunda.

Hay 3 pasos críticos en la reconstitución de Sandostatin LAR. Su falta de cumplimiento puede hacer que el producto no se administre adecuadamente.

El kit de inyección debe alcanzar la temperatura ambiente. Extraiga el kit de inyección del refrigerador y déjelo aclimatar a temperatura ambiente unos 30 minutos como mínimo y hasta 24 horas como máximo antes de reconstituir el producto.

Después de añadir el diluyente, deje reposar el vial unos 2 minutos como mínimo y hasta 5 minutos como máximo para que el polvo se sature por completo.

Tras la saturación, agite el vial con moderación en el plano horizontal unos 30 segundos como mínimo hasta que se forme una suspensión homogénea.

La suspensión de Sandostatin LAR debe prepararse inmediatamente antes de la inyección.

Solo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin LAR.

Paso 1

Extraiga el kit de inyección de Sandostatin LAR del lugar en que se ha conservado refrigerado.

ATENCIÓN: Inicie el proceso de reconstitución solo después de que el kit de inyección haya alcanzado la temperatura ambiente (esto es fundamental). Deje reposar el kit a temperatura ambiente unos 30 minutos como mínimo (y hasta 24 horas como máximo) antes de proceder a la reconstitución del producto.

Nota: Si fuera necesario, el kit de inyección puede volver a refrigerarse.

Paso 2

Retire la tapa de plástico del vial y desinfecte el tabique de goma del vial con un hisopo embebido en alcohol.

Quite la película protectora del soporte del adaptador. NO separe el adaptador de su soporte.

Coloque el adaptador sobre la boca del vial sosteniéndolo por su soporte y presiónelo a fondo hasta encajarlo en el vial (lo que quedará confirmado por un 'clic' audible).

Separe verticalmente el soporte del adaptador.

Paso 3

Quite el capuchón protector de la jeringa precargada de diluyente y enrosque la jeringa sobre el adaptador del vial.

Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el diluyente de la jeringa al vial.

Prospecto internacional 8 de septiembre de 2014 Sandostatin LAR

Paso 4

ATENCIÓN: Es indispensable dejar reposar el vial unos 2 minutos como mínimo (hasta 5 minutos) para que el polvo se sature por completo con el diluyente.

Nota: El émbolo puede ascender debido a un ligero exceso de presión interna en el vial, pero ello es normal.

Mientras tanto, prepare al paciente para la inyección.

Paso 5

Al finalizar el período de saturación, vuelva a presionar el émbolo a fondo.

ATENCIÓN: Mantenga el émbolo presionado y agite el vial moderadamente en el plano horizontal unos 30 segundos como mínimo para suspender completamente el polvo (se forma una suspensión lechosa uniforme). En caso contrario, vuelva a agitar otros 30 segundos.

Paso 6

Invierta la jeringa y el vial, tire del émbolo hacia atrás lentamente y trasvase todo el contenido del vial a la jeringa.

Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

Paso 7

Enrosque la aguja en la jeringa.

Quite el capuchón protector de la aguja.

Para evitar que el producto sedimente, se puede agitar con suavidad la jeringa hasta que se forme una suspensión lechosa uniforme.

Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas visibles y expúlselas de la jeringa.

El producto Sandostatin LAR reconstituido ahora está listo para ser administrado de inmediato.

Paso 8

Sandostatin LAR debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, NUNCA por vía intravenosa.

Desinfecte el lugar donde pondrá la inyección con un hisopo embebido en alcohol.

Introduzca la aguja a fondo en el glúteo izquierdo o derecho (a un ángulo de 90°).

Tire lentamente del émbolo hacia atrás para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, de lo contrario cambie la posición de la aguja.

Presione el émbolo de forma lenta y constante para inyectar la dosis entera. Una vez finalizada la inyección, retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad (como se indica en el Paso 9).

Paso 9

Active el dispositivo de seguridad utilizando uno de los dos métodos siguientes:

O presione la bisagra del dispositivo de seguridad contra una superficie rígida (figura A), o empuje la bisagra con el dedo (figura B).

Un 'clic' audible confirmará la activación adecuada del dispositivo de seguridad.

Deseche de inmediato la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes.

Recomendaciones relativas a la colestiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR

1) Debe realizarse una ecografía de la vesícula biliar del paciente antes de iniciar el tratamiento con la octreotida.

2) Deben realizarse ecografías periódicas de la vesícula biliar del paciente, de preferencia cada 6 meses, durante el tratamiento con Sandostatin LAR.

3) Si existen cálculos (bilíares) antes de comenzar el tratamiento, deben sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con Sandostatin LAR frente a los riesgos asociados a dichos cálculos. No hay indicios de que Sandostatin LAR perjudique la evolución o el pronóstico de los cálculos bilíares ya existentes.

4) Tratamiento de los pacientes con colelitiasis asociada a Sandostatin LAR:

i. Colelitiasis asintomática Cabe la posibilidad de continuar con el tratamiento con Sandostatin LAR o no, ello dependerá de una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, no es necesario tomar medidas, salvo continuar con la vigilancia, con mayor asiduidad si se estima necesario.

ii. Colelitiasis sintomática El tratamiento con Sandostatin LAR se interrumpirá o proseguirá según una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, la colelitiasis debe tratarse como cualquier colelitiasis sintomática. El tratamiento médico puede consistir en una politerapia con ácidos bilíares (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico [CDCA] junto con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o una monoterapia con UDCA, y supervisión ecográfica hasta que los cálculos hayan desaparecido por completo. Consulte la posología y la duración del tratamiento con CDCA o UDCA en la información de prescripción local aprobada.

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

Nota: Sandostatin LAR debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de agosto 2019