



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

12668

BUENOS AIRES, 11 NOV. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009852-16-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto SANDOSTATIN / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE OCTREOTIDA 0,1 mg / ml AMPOLLAS y OCTREOTIDA 1 mg / 5 ml FRASCO MULTIDOSIS, autorizado por el Certificado N° 39.172.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que a fojas 214 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

LP
V.F.
SA



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

12668

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 146 a 158, fojas 159 a 171 y fojas 172 a 184, desglosándose de fojas 146 a 158; e información para el paciente de fojas 185 a 191, fojas 192 a 198 y fojas 199 a 205; desglosándose de fojas 185 a 191, para la Especialidad Medicinal denominada SANDOSTATIN / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE OCTREOTIDA 0,1 mg / ml AMPOLLAS y OCTREOTIDA 1 mg / 5 ml FRASCO MULTIDOSIS, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.172 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

UP
V.F.
S 1



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 12668

disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009852-16-4

DISPOSICIÓN N°

ji

12668

Dr. ROBERTO LÓPEZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

R
V.F. S

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SANDOSTATIN®
OCTREOTIDA

Inyectable
Venta bajo receta

12668

11 NOV. 2016

Industria Suiza



Lea detenidamente este prospecto completo antes de comenzar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto. Posiblemente necesite volver a leerlo.
Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
Se ha recetado este medicamento solamente para usted. No se lo dé a ninguna otra persona ni lo utilice para otras enfermedades.
Si alguno de los efectos secundarios se agrava, o si observa cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Ampollas:

Cada ampolla de 1 mL de Sandostatin® 0,1 mg contiene:

Octreotida.....0,1 mg

Excipientes: ácido láctico 3,40 mg; manitol 45,00 mg; bicarbonato de sodio hasta pH 4,2 c.s.

Agua destilada para inyectable c.s.p.1 mL

Frasco multidosis:

Cada frasco multidosis de 5 mL de Sandostatin® 1 mg contiene

Octreotida.....1 mg

Excipientes: ácido láctico 17,00 mg; manitol 225,00 mg; fenol 25,00 mg; bicarbonato de sodio hasta pH 4,2 c.s.

Agua destilada para inyectable c.s.p. 5 mL

En este prospecto:

- ✓ ¿Qué es Sandostatin® y para qué se utiliza?
- ✓ Antes de que se le administre Sandostatin®
- ✓ ¿Cómo administrar Sandostatin®?
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Sandostatin®?
- ✓ Presentaciones

- ✓ ¿Qué es Sandostatin® y para qué se utiliza ?

¿Qué es Sandostatin®?

Sandostatin® es un compuesto sintético derivado de la somatostatina, una sustancia que normalmente se encuentra en el cuerpo humano que inhibe los efectos de determinadas hormonas como la hormona de crecimiento. Las ventajas de Sandostatin® con respecto a la somatostatina consisten en que es más potente y sus efectos son más prolongados.

V.F.

[Signature]
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



12668

¿Para qué se utiliza Sandostatin®?

- Para tratar la **acromegalia**, una condición donde el cuerpo produce demasiada hormona de crecimiento. Normalmente, la hormona del crecimiento controla el crecimiento de los tejidos, órganos y huesos. El exceso de la hormona de crecimiento conduce a un aumento en el tamaño de los huesos y tejidos, especialmente en las manos y los pies. Mediante la disminución de los niveles de la hormona de crecimiento, Sandostatin® reduce notablemente los síntomas de la acromegalia; que incluyen dolor de cabeza, sudoración excesiva, entumecimiento de las manos y los pies, cansancio y dolor en las articulaciones.
- Para aliviar los síntomas asociados con algunos **tumores del tracto gastrointestinal** (por ejemplo, tumores carcinoides, VIPomas, glucagonomas, insulinomas, gastrinomas, GRFomas). En estas condiciones, hay sobreproducción de algunas hormonas específicas y otras sustancias relacionadas por el estómago, los intestinos, o el páncreas. Esta sobreproducción altera el equilibrio hormonal natural del cuerpo, y da lugar a una variedad de síntomas, tales como sofocos, diarrea, presión arterial baja, erupción cutánea y pérdida de peso. El tratamiento con Sandostatin® ayuda a controlar estos síntomas.
- Para controlar la **diarrea en pacientes con SIDA resistentes al tratamiento convencional**. El tratamiento con Sandostatin® ayuda a controlar la cantidad de heces en pacientes con SIDA con diarrea que no responden al tratamiento convencional.
- Para prevenir **complicaciones después de la cirugía del páncreas**. El tratamiento con Sandostatin® ayuda a disminuir el riesgo de complicaciones (por ejemplo, un absceso en el abdomen, inflamación del páncreas) después de la cirugía.
- Para detener el sangrado y para protegerlo del **re-sangrado por la rotura de las várices gastroesofágicas** en pacientes que sufren de cirrosis (enfermedad hepática crónica). El tratamiento con Sandostatin® ayuda a controlar el sangrado y reducir la necesidad de transfusión.

✓ **Antes de que se le administre Sandostatin®**

Siga estrictamente todas las indicaciones del médico. Podrían ser distintas a la información general contenida en este prospecto.

Lea las siguientes explicaciones antes de usar Sandostatin®.

No use Sandostatin®:

- Si es hipersensible (alérgico) a la octreotida o a cualquiera de los otros ingredientes de Sandostatin® que figuran al final de este prospecto.

Tenga cuidado especial con Sandostatin®

- Informe a su médico si está tomando otros medicamentos para controlar la presión arterial (betabloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio) o agentes para controlar el equilibrio hidroelectrolítico. Es posible que sea necesario realizar ajustes de la dosis.
- Si usted sabe que tiene cálculos biliares en este momento, o si los ha tenido anteriormente, informe a su médico, ya que el uso prolongado de Sandostatin® puede provocar la formación de cálculos. Su médico debería controlarle la vesícula biliar en forma periódica.
- Informe a su médico si usted sabe que padece diabetes, ya que Sandostatin® puede afectar los niveles de azúcar en sangre. Si padece diabetes, sus niveles de azúcar deben controlarse con frecuencia.
- Cuando Sandostatin® se usa para tratar el sangrado de **várices gastroesofágicas**, el control del nivel de azúcar en sangre es obligatorio.

V.F.



12668

- Si tiene antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, su médico debería controlar su nivel B₁₂ en forma periódica.
- Si recibe tratamiento a largo plazo con Sandostatin®, su médico debería controlar su función tiroidea con frecuencia.

Tomar otros medicamentos

Sandostatin® puede interferir con algunos otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos obtenidos sin receta. Por lo general, puede continuar tomando otros medicamentos durante el tratamiento con Sandostatin®. Sin embargo, algunos medicamentos como cimetidina, ciclosporina, bromocriptina, quinidina y terfenadina pueden verse afectados por Sandostatin. Si está tomando un medicamento para controlar la presión arterial (p. ej., un beta bloqueador o un bloqueador de los canales del calcio) o un agente para controlar el equilibrio hidroelectrolítico, es posible que el médico deba ajustar la dosis. Si usted padece diabetes, es posible que su médico deba ajustar el tratamiento antidiabético.

Tomar Sandostatin® con alimentos

Evite las comidas cerca de la hora de la administración de Sandostatin®. Sandostatin® se inyecta mejor entre las comidas o antes de acostarse. Esto puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales de Sandostatin®.

Niños y adolescentes

Sandostatin® puede administrarse a niños, pero la experiencia en niños es limitada.

Personas mayores (de 65 años de edad o más)

La experiencia con Sandostatin® indica que no existen requisitos especiales para los pacientes mayores de 65 años.

Embarazo y lactancia

- Sandostatin® solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario hacerlo.
- Informe a su médico si está embarazada o si desea quedar embarazada.
- Se desconoce si Sandostatin® pasa a la leche materna. Sin embargo, no debe amamantar a su hijo mientras usa Sandostatin®.

Pida consejo a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Mujeres con capacidad de concebir

Las mujeres con capacidad de concebir deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

✓ ¿Cómo administrar Sandostatin®?

Según la afección a tratar, Sandostatin se administra mediante inyección subcutánea (debajo de la piel) o infusión intravenosa (en una vena). Su médico o el personal de enfermería le explicará

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gle. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



12668

cómo inyectarse Sandostatin debajo de la piel, pero la infusión en una vena siempre debe ser realizada por un profesional de la salud.

La dosis a administrar le será indicada por un profesional de salud según la patología a tratar y la respuesta terapéutica.

Inyección subcutánea

La parte superior del brazo, el muslo y el abdomen son lugares ideales para la inyección subcutánea.

Elija un nuevo lugar para cada inyección subcutánea a fin de no irritar un área en particular. Los pacientes que se inyectarán por su cuenta deben recibir instrucciones precisas del médico o el personal de enfermería.

Para reducir el dolor en el lugar de la inyección, si la ampolla o el vial se guardan en el refrigerador, recomienda retirarlos antes para que alcancen la temperatura ambiente. Se puede entibiarse en la mano, pero no se debe calentar.

Acromegalia

La dosis inicial a administrar le será indicada por un profesional de salud. Luego se cambia de acuerdo con su efecto y el alivio de los síntomas (como cansancio, sudoración y cefalea).

Tumores del aparato gastrointestinal, Diarrea resistente al tratamiento convencional en pacientes con SIDA, Complicaciones después de una cirugía pancreática

La dosis a administrar le será indicada por un profesional de salud.

Sangrado de várices gastroesofágicas

La dosis a administrar le será indicada por un profesional de salud. Es necesario controlar el nivel de azúcar en sangre durante el tratamiento.

Si tiene cirrosis hepática (enfermedad hepática crónica), es posible que su médico deba ajustar la dosis de mantenimiento.

Si tiene la impresión de que el efecto de Sandostatin® es demasiado fuerte o demasiado débil, hable con su médico o farmacéutico.

Si usa más Sandostatin® de lo debido

No se han reportado reacciones potencialmente mortales después de una sobredosis de Sandostatin®.

Los síntomas de sobredosificación son: latidos cardíacos irregulares, presión arterial baja, paro cardíaco, hipoxia cerebral, dolor intenso en el área superior del estómago, piel y ojos de coloración amarilla, náuseas, pérdida del apetito, diarrea, debilidad, cansancio, falta de energía, pérdida de peso, hinchazón abdominal, molestia y acidosis láctica.

Si considera que ha experimentado una sobredosis y presenta los síntomas mencionados, comuníquese con su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

V.F.



12668

Si se olvida de una inyección de Sandostatin®

Adminístrese una dosis en cuanto lo recuerde y luego continúe de la manera habitual. No se producirá ningún tipo de daño si omite una dosis, pero es posible que vuelvan a aparecer algunos síntomas temporales hasta que retome el cronograma.

No duplique la dosis para compensar la dosis individual omitida.

✓ **Posibles efectos adversos**

Al igual que todo medicamento, Sandostatin® puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico.

Algunas personas experimentan dolor en el lugar de la inyección subcutánea, el cual en general es de corta duración. Si esto ocurre, puede aliviarlo masajeando suavemente el lugar de la inyección durante algunos segundos después de la aplicación.

Los efectos no deseados mencionados a continuación pueden reducirse si Sandostatin® se inyecta entre las comidas o antes de acostarse.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención inmediata

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes: (Estos efectos secundarios podrían afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Cálculos biliares, que provocan dolor de espalda repentino.
- Exceso de azúcar en la sangre.

Algunos efectos secundarios son frecuentes: (Estos efectos secundarios podrían afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Escasa actividad de la glándula tiroidea (hipotiroidismo) que provoca alteraciones en la frecuencia cardíaca, el apetito o el peso; cansancio, sensación de frío o hinchazón en la parte delantera del cuello.
- Cambios en las pruebas de la función tiroidea.
- Inflamación de la vesícula biliar (colecistitis).
- Escasa cantidad de azúcar en la sangre.
- Alteración de la tolerancia a la glucosa.
- Ritmo cardíaco lento.

Algunos efectos secundarios son infrecuentes: (Estos efectos secundarios podrían afectar a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes).

- Sed, diuresis escasa, orina oscura, enrojecimiento, piel seca y enrojecida.
- Latidos cardíacos rápidos.

Otros efectos secundarios graves

Si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios, informe a su médico de inmediato:

- Reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) que incluyen erupción cutánea.
- Un tipo de reacción alérgica (anafilaxis) que causa dificultad para respirar o mareos.

V.F.



- Inflamación de la glándula pancreática (pancreatitis).
- Inflamación del hígado (hepatitis); los síntomas pueden incluir color amarillento de la piel y los ojos (ictericia), náuseas, vómitos, pérdida del apetito, sensación general de estar enfermo, comezón, orina de color claro.
- Latidos cardíacos irregulares.

Otros efectos secundarios:

Por lo general, los efectos secundarios que se mencionan a continuación son leves y tienden a desaparecer a medida que evoluciona el tratamiento.

Algunos efectos secundarios son muy frecuentes: (Estos efectos secundarios afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea.
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Estreñimiento.
- Flatulencias (gases).
- Cefalea.
- Dolor local en el sitio de inyección.

Algunos efectos secundarios son frecuentes: (Estos efectos secundarios afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)

- Molestias estomacales después de las comidas (dispepsia).
- Vómitos.
- Sensación de saciedad.
- Heces grasosas.
- Heces blandas.
- Cambio de color en las heces.
- Mareos.
- Pérdida del apetito.
- Cambios en las pruebas de la función hepática.
- Caída del cabello.
- Falta de aire.
- Debilidad

Si experimenta algún otro efecto secundario que no se mencione en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

✓ **¿Cómo conservar Sandostatin®?**

Para un almacenamiento prolongado, las ampollas y frascos multidosis de Sandostatin® se deben conservar refrigerados de 2 a 8°C. Proteger de la luz. No congelar. Para uso diario, pueden conservarse a menos de 25°C hasta 2 semanas.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

✓ Presentaciones

SANDOSTATIN® 0,1 mg Envases conteniendo 5 ampollas de 1 mL.
SANDOSTATIN® 1 mg Envases conteniendo 1 frasco multidosis de 5 mL.

1286



Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.172
® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

BPL: 08/09/2014
Tracking Number: 2014-PSB-GLC- 0699-s


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

V.F.

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

12868



**SANDOSTATIN®
OCTREOTIDA**

Inyectable
Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Ampollas:

Cada ampolla de 1 mL de Sandostatin® 0,1 mg contiene:

Octreotida.....0,1 mg

Excipientes: ácido láctico 3,40 mg; manitol 45,00 mg; bicarbonato de sodio hasta pH 4,2 c.s.

Agua destilada para inyectable c.s.p.1 mL

Frasco multidosis:

Cada frasco multidosis de 5 mL de Sandostatin® 1 mg contiene

Octreotida.....1 mg

Excipientes: ácido láctico 17,00 mg; manitol 225,00 mg; fenol 25,00 mg; bicarbonato de sodio hasta pH 4,2 c.s.

Agua destilada para inyectable c.s.p. 5 mL

ACCION TERAPÉUTICA

Octapéptido sintético análogo de la somatostatina.

Código ATC: H01CB02.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático y reducción de los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento insulino tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia insuficientemente controlados por cirugía, radioterapia o tratamiento con un agonista de la dopamina. El tratamiento con Sandostatin® está asimismo indicado en pacientes acromegálicos no aptos para la cirugía o que no quieren someterse a ella o en el período intermedio hasta que la radioterapia sea plenamente eficaz.

Alivio de síntomas asociados a tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos:

- ♦ Tumores carcinoides con características de síndrome carcinoide.
- ♦ VIPomas.
- ♦ Glucagonomas.
- ♦ Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison generalmente en combinación con inhibidores de la bomba de protones, o antagonistas H₂.
- ♦ Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y para la terapia de mantenimiento.
- ♦ GRFomas.

V.f.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico -M.N. 11521
Apoderado

Sandostatin® no es un tratamiento antitumoral y no es curativo en estos pacientes.

12668



Tratamiento de la diarrea refractaria asociada al SIDA.

Prevención de las complicaciones tras cirugía pancreática.

Manejo de emergencias para detener la hemorragia y proteger de nuevos sangrados característicos de várices gastroesofágicas en pacientes con cirrosis. Sandostatin® debe ser usado en asociación con un tratamiento específico como la escleroterapia endoscópica.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

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

En los sujetos sanos, Sandostatin® ha mostrado inhibir:

- ♦ La liberación de GH estimulada por la arginina, por el ejercicio y por la hipoglucemia inducida por la insulina.
- ♦ La liberación post-prandial de insulina, glucagón, gastrina, otros péptidos del sistema GEP, y la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina.
- ♦ La liberación de la hormona tirotrópica (TSH) estimulada por la hormona liberadora de tirotrópica (TRH).

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

En los pacientes acromegálicos, Sandostatin® reduce las concentraciones plasmáticas de GH e IGF-1. En el 90% de los pacientes se observa una reducción de la GH de un 50% o más, mientras que más o menos la mitad de los casos alcanzan una reducción de la GH sérica a < 5 ng/mL. En la mayoría de los pacientes Sandostatin® reduce notablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, tales como cefaleas, tumefacción cutánea y de los tejidos blandos, hiperhidrosis, artralgia, parestesia. En los pacientes con un adenoma hipofisario voluminoso, el tratamiento con Sandostatin® puede provocar una reducción de la masa tumoral.

En los pacientes con tumores del sistema endocrino gastroenteropancreático, Sandostatin® modifica varias características clínicas gracias a sus diversos efectos endocrinos. Se presenta una mejoría clínica y un beneficio sintomático en pacientes que todavía presentan síntomas graves relacionados con sus tumores a pesar de tratamientos anteriores: cirugía, embolización de la arteria hepática y diversas quimioterapias, p.ej.: estreptozotocina y 5-fluorouracilo.

Efectos farmacodinámicos

Los efectos de Sandostatin® en los diferentes tipos de tumor son los siguientes:

Tumores carcinoides: La administración de Sandostatin® puede provocar una mejoría de los síntomas, particularmente de rubor y diarrea. En muchos casos, ello va acompañado de una caída del nivel de serotonina plasmática y de una excreción urinaria reducida de ácido 5-hidroxiindolacético.

V.F.

VIPomas: La característica bioquímica de estos tumores es la hiperproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de Sandostatin® conlleva un alivio de la molesta diarrea secretora, típica de este estado, con la consiguiente mejoría de la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejoría de las anomalías electrolíticas asociadas, p. ej., hipocalcemia, con lo que se puede interrumpir la administración de líquidos por vía entérica y parenteral y la suplementación de electrolitos. En algunos pacientes, la exploración por tomografía computarizada indica un enlentecimiento o detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción del mismo, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica suele ir acompañada de una reducción de los niveles de VIP en plasma, que pueden caer dentro del margen normal de referencia.

Glucagonomas: La administración de Sandostatin® provoca en la mayoría de los casos una mejoría sustancial del exantema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de Sandostatin® sobre el estado de diabetes mellitus leve, de frecuente aparición, no es notable y no suele inducir una reducción de las necesidades de insulina o de agentes hipoglucémicos orales. Sandostatin® produce una mejoría de la diarrea y, por lo tanto, aumento de peso, en los pacientes afectados. Aun cuando la administración de Sandostatin® produce a menudo una reducción inmediata de los niveles plasmáticos de glucagón, esta disminución no suele mantenerse durante un período de administración prolongado a pesar de una mejoría sintomática continua.

Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison: Aun cuando la terapia con agentes bloqueadores selectivos de los receptores H₂ o con inhibidores de la bomba de protones mejora la ulceración péptica recurrente que resulta de una hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho tratamiento puede ser incompleto. La diarrea también puede ser un síntoma predominante no aliviado por este tratamiento. Sandostatin® solo o en combinación con antagonistas de los receptores H₂ o inhibidores de la bomba de protones puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, inclusive la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por el tumor, p. ej., rubor. En algunos pacientes caen los niveles plasmáticos de gastrina.

Insulinomas: La administración de Sandostatin® produce una caída de la insulina inmunorreactiva circulante que, sin embargo, puede ser de corta duración (2 horas aproximadamente). En pacientes con tumores operables, Sandostatin® puede ser útil para restablecer y mantener la normoglucemia pre-operatoriamente. En pacientes con tumores benignos o malignos inoperables, se puede mejorar el control glucémico sin reducción concomitante sostenida de los niveles de insulina circulante.

GRFomas: Estos raros tumores se caracterizan por la producción del factor liberador de hormona de crecimiento (GRF) solo o en combinación con otros péptidos activos. Sandostatin® produce una mejoría de las características y síntomas de la acromegalia resultante. Ello se debe probablemente a la inhibición del GRF y de la secreción de hormona de crecimiento, pudiendo acompañarse de una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

En los pacientes con diarrea refractaria relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), Sandostatin® produce un control parcial o completo de la producción fecal en aprox. 1/3 de los pacientes con diarrea rebelde a los agentes anti infecciosos y/o anti diarreicos convencionales.

Para los pacientes sometidos a una cirugía pancreática, la administración peri y post-operatoria de Sandostatin® reduce la incidencia de las complicaciones típicas post-operatorias (p. ej.: fístula pancreática, abscesos y sepsis subsiguientes, pancreatitis aguda post-operatoria).

En pacientes que presentan hemorragias por várices gastroesofágicas debidas a cirrosis subyacente la administración de Sandostatin® combinado con un tratamiento específico (p. ej.: escleroterapia) se asocia a un mejor control de la hemorragia y el resangrado temprano, reduce la necesidad de transfusión y mejora la supervivencia 5 días. Mientras que el modo preciso de acción

V.F.



12668

de Sandostatin® no está completamente dilucidado, se postula que Sandostatin® reduce el flujo esplénico de sangre a través de la inhibición de las hormonas vaso-activas (p. ej.: VIP, glucagón).

Farmacocinética

Absorción

Sandostatin® se absorbe rápida y completamente tras la inyección subcutánea. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos.

Distribución

El volumen de distribución es de 0,27 L/Kg y la depuración corporal total, de 160 mL/min.. La unión a las proteínas plasmáticas asciende al 65%. La cantidad de Sandostatin® unida a las células sanguíneas es mínima.

Eliminación

La vida media de eliminación tras la administración subcutánea es de 100 minutos. Tras la inyección intravenosa, la eliminación es bifásica con vidas media de 10 y 90 minutos respectivamente. La mayor parte del péptido se elimina por vía fecal y aproximadamente un 32% se excreta en forma intacta en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes

La insuficiencia renal no afectó la exposición total (ABC) a la octreotida al administrarla en forma de una inyección S.C..

La capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, mas no en pacientes con esteatosis hepática.

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad tras dosis repetidas

Un estudio inicial de toxicidad de 26 semanas en perros tratados por vía intravenosa con dosis de hasta 0,5 mg/Kg una vez al día reveló cambios proliferativos/degenerativos de las células acidófilas hipofisarias que contienen prolactina. Otras investigaciones mostraron que estos cambios se encuentran dentro de los límites fisiológicos de la especie. En monos Rhesus, las hembras que recibieron 0,5 mg/Kg dos veces al día durante 3 semanas no presentaron cambios hipofisarios, ni alteraciones de las concentraciones plasmáticas basales de hormona del crecimiento, prolactina o glucosa.

Mientras que la acidez del vehículo produjo inflamación y displasia fibrosa con la inyección S.C. repetida a ratas, no hubo indicios de que el acetato de octreotida provocara reacciones de hipersensibilidad retardadas al inyectarse por vía intradérmica a cobayos en solución al 0,1% en solución salina estéril al 0,9%.

Genotoxicidad

Ni la octreotida ni sus metabolitos presentaron un potencial mutágeno *in vitro* en sistemas analíticos validados de bacterias y células de mamífero. En un estudio, en células de hámster chino V79 se observó un aumento de la frecuencia de alteraciones cromosómicas *in vitro*, pero sólo con concentraciones elevadas y citotóxicas. En cambio, no se notó un aumento de las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida. *In vivo*, no se observó actividad clastógena en la médula ósea de ratones tratados con la

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

octreotida por vía intravenosa (ensayo de micronúcleos), ni tampoco signos de genotoxicidad en ratones machos en un ensayo de reparación de ADN en cabezas de espermatozoides.

Carcinogenia/toxicidad crónica

En los estudios en ratas tratadas con dosis diarias de hasta 1,25 mg/Kg de acetato de octreotida se observaron fibrosarcomas en el lugar de la inyección S.C. al cabo de 52, 104 y 113/116 semanas, sobre todo en los machos. Las ratas de comparación también mostraron tumores locales; sin embargo, el desarrollo de estos tumores se atribuyó a una displasia fibrosa causada por el efecto irritante sostenido en los lugares de inyección, y potenciado por la acidez del vehículo de ácido láctico y manitol. Esta reacción tisular inespecífica apareció particularmente en ratas. No se observaron lesiones neoplásicas ni en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/Kg de octreotida por un máximo de 99 semanas ni en los perros tratados con inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogenicidad de 116 semanas en ratas tratadas con octreotida S.C. también reveló la formación 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 acompañó de una elevada incidencia de endometritis, una disminución de la cantidad de cuerpos lúteos, una disminución de los adenomas mamarios y la presencia de dilatación glandular y luminal uterina, sugiriendo un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los hallazgos de tumores mediados por hormonas son específicos de la rata y no revisten importancia para la utilización del medicamento en el ser humano.

Reproducción

Se han realizado estudios de reproducción con dosis parenterales diarias de hasta 1 mg/kg de peso corporal en ratas y conejos. Se observó un cierto retraso del crecimiento fisiológico de las crías de ratas, el cual fue de carácter pasajero y probablemente atribuible a la inhibición de la GH, por la excesiva actividad farmacodinámica. No hubo indicios de que octreotida causara efectos teratógenos, embriofetales o sobre la función reproductora.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Acromegalia

Inicialmente, de 0,05 a 0,1 mg administrados por inyección S.C. cada 8 o 12 horas. El ajuste de la dosis debe basarse en los resultados de la evaluación mensual de las concentraciones de GH e IGF-1 (objetivo: GH < 2,5 ng/mL; IGF-1: dentro de los límites normales), así como en los síntomas clínicos y la tolerabilidad. En la mayoría de los pacientes, la dosis óptima diaria será de 0,3 mg. No debe sobrepasarse la dosis máxima de 1,5 mg al día. En los pacientes que reciben una dosis estable de Sandostatin® deben medirse las concentraciones de GH cada 6 meses.

Si al cabo de 3 meses de tratamiento inicial con Sandostatin® no se ha conseguido una reducción importante de las concentraciones de GH y no han mejorado los síntomas clínicos, debe suspenderse el tratamiento.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Inicialmente, 0,05 mg 1 ó 2 veces al día administrados por inyección S.C.. En función de la respuesta clínica, del efecto en las concentraciones de hormonas producidas por el tumor (en el caso de los tumores carcinoides, en función de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético), y de la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse progresivamente a 0,1-0,2 mg 3 veces al día. En circunstancias excepcionales pueden requerirse dosis mayores. Las dosis de mantenimiento deben adaptarse individualmente.

V.F.

En los tumores carcinoides, si no se observa un beneficio al cabo de 1 semana de tratamiento con la máxima dosis tolerada de Sandostatin[®], debe suspenderse el tratamiento.

Diarrea refractaria asociada con el SIDA

La información disponible sugiere que la dosis inicial óptima es de 0,1 mg 3 veces al día por inyección S.C. Si no se logra controlar la diarrea después de 1 semana de tratamiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta 0,25 mg 3 veces al día. El ajuste de la dosis debe basarse en la producción de heces y en la tolerabilidad.

Si no hay una mejoría al cabo de 1 semana de tratamiento con una dosis de Sandostatin[®] de 0,25 mg 3 veces al día, debe suspenderse el tratamiento.

Complicaciones de la cirugía pancreática

La dosis es de 0,1 mg 3 veces al día por inyección S.C. durante 7 días consecutivos, empezando el día de la operación por lo menos 1 hora antes de la laparotomía.

Várices gastroesofágicas hemorrágicas

La dosis es de 25 µg/hora durante 5 días por infusión I.V. continua. Sandostatin[®] puede diluirse con solución fisiológica.

Pacientes cirróticos con sangrado secundario a várices gastroesofágicas han tolerado bien la infusión I.V. continua de dosis de Sandostatin[®] de hasta 50 µg/hora durante 5 días.

Poblaciones especiales

Población geriátrica

No hay pruebas de tolerancia reducida o de alteraciones de las necesidades posológicas en los pacientes de edad tratados con Sandostatin[®].

Población pediátrica

La experiencia con Sandostatin[®] en niños es muy limitada.

Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática puede aumentar la vida media del medicamento, exigiendo el ajuste de la dosis de mantenimiento.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no altera la exposición total (ABC) a la octreotida tras la administración por inyección S.C.; por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Sandostatin[®].

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de hormona del crecimiento pueden crecer y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual), resulta fundamental vigilar de cerca a todos los pacientes. Si surgen signos de crecimiento tumoral, se aconseja recurrir a otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de factor de crecimiento insulínico 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 fértil que, en caso de ser necesario,

V-f

utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con la octreotida ("Embarazo y Lactancia").

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

Acontecimientos cardiovasculares

Se han reportado casos de bradicardia (Frecuencia: Frecuente), por lo que puede ser necesario el ajuste de la dosis de medicamentos como β bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio o fármacos que controlan el equilibrio hidroelectrolítico.

Acontecimientos biliares

Se estima que, con el tratamiento con Sandostatin[®], la incidencia de colelitiasis es del 15 al 30%, mientras que la incidencia en la población general es del 5 al 20%. Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula antes del tratamiento con Sandostatin[®] y, posteriormente, cada 6 a 12 meses durante el mismo. En los pacientes tratados con Sandostatin[®], la presencia de cálculos biliares es normalmente asintomática; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente. Puede obtenerse información detallada al respecto en Novartis.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Durante el tratamiento de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos pueden ocurrir raros casos de súbita desaparición de la regulación sintomática por Sandostatin[®], con rápida recurrencia de los síntomas graves.

Metabolismo de la glucosa

Como Sandostatin[®] inhibe la liberación de hormona del crecimiento, glucagón e insulina, puede afectar la regulación de la glucosa así como la tolerancia a la glucosa post-prandial. En algunos casos, la administración crónica puede provocar un estado de hiperglucemia persistente. También se ha reportado hipoglucemia.

En pacientes con insulinomas, a causa de su mayor potencia relativa para inhibir la secreción de hormona del crecimiento y de glucagón que de insulina, y de su duración de acción más corta al inhibir esta última, Sandostatin[®] puede aumentar la intensidad de la hipoglucemia y prolongar su duración.

Estos pacientes deberán ser rigurosamente observados al introducir el tratamiento con Sandostatin[®] y a cada cambio de la dosis. Las fluctuaciones notables de las concentraciones de glucosa sanguínea pueden ser posiblemente reducidas mediante la administración de dosis más pequeñas y más frecuentes de Sandostatin[®].

En los pacientes con diabetes tipo I, la administración de Sandostatin[®] puede reducir las necesidades de insulina. En los pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente intactas de insulina, la administración de Sandostatin[®] puede aumentar la glucemia prandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

Várices esofágicas

Puesto que hay un incremento de riesgo, durante los episodios hemorrágicos en pacientes cirróticos, para el desarrollo de diabetes insulino-dependiente o para cambios en los requerimientos de insulina en pacientes con diabetes preexistente, es obligatorio el monitoreo apropiado de los niveles de glucosa en sangre.

V-f.



12668

Reacciones en el sitio de inyección

En un estudio de toxicidad de 52 semanas en las ratas, predominantemente en los machos, se observaron sarcomas en el lugar de la inyección subcutánea sólo con la dosis más alta (alrededor de 40 veces la dosis humana máxima). No se produjo ninguna lesión hiperplásica o neoplásica en el lugar de la inyección subcutánea en un estudio de toxicidad de 52 semanas en el perro. No ha habido informes de formación tumoral en los lugares de la inyección en los pacientes tratados con Sandostatin® de hasta 15 años. Toda la información actualmente disponible indica que los hallazgos en la rata son propios de la especie y carecen de significación para el uso del fármaco en el ser humano.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de lípidos de la dieta en algunos pacientes. Algunos pacientes tratados con la octreotida han presentado reducciones de las concentraciones de vitamina B₁₂ y resultados anormales de las pruebas de Schilling. En los pacientes con antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, se recomienda vigilar las concentraciones de esta vitamina.

PRECAUCIONES

Interacciones

Podría ser necesario ajustar la dosis de los beta bloqueantes, de los bloqueadores de los canales de calcio o de los agentes que regulan el balance hidroelectrolítico, cuando dichos fármacos se administren con Sandostatin®.

También podría ser necesario ajustar la dosis de insulina y de los medicamentos antidiabéticos cuando éstos se administren con Sandostatin®.

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

La co-administración de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última: Datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las formas del citocromo P450, posiblemente debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Como no se puede excluir este efecto con la octreotida, deben utilizarse con cautela los medicamentos metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 que presentan un bajo índice terapéutico (p. ej.: la quinidina y la terfenadina).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se han realizado estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Si bien se ha notificado durante la farmacovigilancia un número limitado de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, se desconoce el desenlace del embarazo en la mitad de estos casos. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre del embarazo en forma de 100 a 300 µg diarios de Sandostatin® por vía subcutánea o 20-30 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 provocados.

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

V.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Los estudios en animales de laboratorio no han mostrado efectos de toxicidad sobre la función reproductora. En las crías de ratas se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, posiblemente como consecuencia de las características endocrinas específicas de la especie estudiada.

Sandostatin® debe recetarse a mujeres embarazadas únicamente cuando lo exijan las circunstancias (ver "ADVERTENCIAS").

Lactancia

No se sabe si la octreotida se secreta en la leche materna humana, pero los estudios han mostrado que sí se secreta en la leche de animales. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin®.

Fertilidad

No se sabe si octreotida tiene un efecto sobre la fertilidad humana. Octreotida no redujo la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de hasta 1 mg / kg de peso corporal por día (ver "Datos de toxicidad preclínica").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se carece de información sobre los efectos de Sandostatin® en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con la octreotida consisten en trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos con la octreotida consistieron en diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y constipación. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos, dolor localizado, barro biliar, disfunción tiroidea (p. ej.: disminución de las concentraciones de tirotopina [TSH], T4 total y T4 libre), heces blandas, trastorno de la tolerancia a la glucosa, vómito, astenia e hipoglucemia.

En raras ocasiones, el cuadro de los trastornos gastrointestinales se asemeja a la obstrucción intestinal aguda e incluye distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor abdominal con defensa.

Puede presentarse dolor o sensación de escozor, hormigueo o ardor en el sitio de la inyección S.C., con enrojecimiento e hinchazón que raramente duran más de 15 minutos. Las molestias locales pueden atenuarse dejando que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectarla, o inyectando un menor volumen de una solución más concentrada.

Aunque puede aumentar la eliminación fecal de lípidos, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con la octreotida cause deficiencias nutricionales debido a una malabsorción.

Para reducir los efectos gastrointestinales se recomienda evitar la administración de Sandostatin® por vía S.C. cerca de la hora de las comidas, es decir, aplicar la inyección entre las comidas o al acostarse.

Se han señalado muy raramente casos de pancreatitis aguda durante las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin® S.C., que se resolvieron al retirar el medicamento. También se ha notificado pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes tratados a largo plazo con Sandostatin® S.C.

V.F.

En pacientes acromegálicos y con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización prematura, bajo voltaje, transición R/S, progresión prematura de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, no se ha establecido la relación entre estas observaciones y el acetato de octreotida porque muchos de estos pacientes tenían cardiopatías subyacentes (ver "ADVERTENCIAS").

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

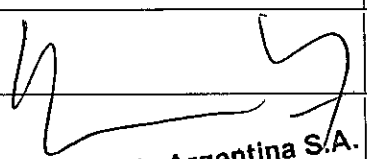
El cuadro 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Estas reacciones adversas se enumeran según la clase de órganos. Dentro de cada clase de órganos, las reacciones adversas a los medicamentos son clasificados por frecuencia de la siguiente manera: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *infrecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$), incluyendo los informes aislados. Dentro de cada grupo, las reacciones adversas se clasificaron en orden de gravedad decreciente.

Cuadro 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
<i>Frecuentes:</i>	Dispepsia, vómito, distensión abdominal, esteatorrea, heces blandas, heces decoloradas.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea.
<i>Frecuentes:</i>	Mareos.
Trastornos endocrinos	
<i>Frecuentes:</i>	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p. ej.: disminuciones de las concentraciones de TSH, T4 total y T4 libre).
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy frecuentes:</i>	Colelitiasis.
<i>Frecuentes:</i>	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
<i>Muy frecuentes:</i>	Hiperglucemia.
<i>Frecuentes:</i>	Hipoglucemia, trastorno de la tolerancia a la glucosa, disminución del apetito.
<i>Infrecuentes:</i>	Deshidratación.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacción en el sitio de inyección.
<i>Frecuente</i>	Astenia.
Pruebas complementarias	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea.

V.F.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

**Trastornos cardíacos**

Frecuentes: Bradicardia.

Infrecuentes: Taquicardia.

Farmacovigilancia

Las siguientes reacciones adversas a los medicamentos derivan de la experiencia post-comercialización con Sandostatin LAR a través de los informes de casos espontáneos y casos en la literatura. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente en una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia, por tanto, se clasifica como *Desconocido*. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Cuadro 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y de la literatura (frecuencia desconocida)

Trastornos inmunitarios Reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Urticaria.	
Trastornos hepatobiliares Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica. Colestasis, ictericia, ictericia colestásica.	
Trastornos cardíacos Arritmias.	
Pruebas complementarias Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre, elevación de la gamma-glutamyltransferasa.	

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha notificado un número limitado de casos de sobredosificación accidental de Sandostatin® en adultos y niños. En los adultos, las dosis variaron de 2400 a 6000 µg/día administrados por infusión continua (100-250 µg/hora) o inyección subcutánea (1500 µg 3 veces al día). Se notificaron las siguientes reacciones adversas: arritmia, hipotensión, paro cardíaco, hipoxia cerebral, pancreatitis, hepatitis, esteatosis, diarrea, adinamia, letargo, pérdida de peso, hepatomegalia y acidosis láctica.

En los niños, las dosis variaron de 50 a 3000 µg/día administrados por infusión continua (2,1-500 µg/hora) o inyección subcutánea (50-100 µg). La única reacción adversa notificada consistió en una leve hiperglucemia.

No se han notificado reacciones adversas imprevistas en pacientes con cáncer tratados con dosis de Sandostatin® de 3000 a 30000 µg/día administradas en varias inyecciones S.C..

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático.

J.F.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano y comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Normas para la asistencia de los pacientes durante el tratamiento con SANDOSTATIN® por lo que se refiere a la formación de cálculos biliares

1. Los pacientes deberán someterse a un examen ultrasónico básico de la vesícula biliar antes de comenzar el tratamiento con Sandostatin®.
2. Se llevarán a cabo exámenes ultrasónicos periódicos repetidos de la vesícula biliar preferentemente a intervalos de 6-12 meses durante todo el tratamiento con Sandostatin®.
3. Si los cálculos ya han aparecido antes de comenzar la terapia, se evaluará el beneficio potencial de Sandostatin® frente a los riesgos potenciales asociados a los cálculos biliares. No existen pruebas hasta la fecha de que Sandostatin® afecte adversamente a la evolución o pronóstico de los cálculos biliares preexistentes.
4. Tratamiento de pacientes con formación de cálculos biliares en asociación con Sandostatin®

I. Cálculos biliares asintomáticos:

Sandostatin® puede ser interrumpido o continuado según la re-evaluación del cociente beneficio/riesgo. En ninguno de los 2 casos se requiere acción alguna, salvo para continuar la monitorización, con aumento de la frecuencia si se considera necesario.

II. Cálculos biliares sintomáticos:

Sandostatin® puede ser interrumpido o continuado según la re-evaluación del cociente beneficio/riesgo. En los 2 casos los cálculos biliares se tratarán como cualquier otro cálculo biliar sintomático. Desde el punto de vista médico, ello incluye un tratamiento combinado con ácidos biliares (p. ej.: ácido chenodeoxicólico [CDCA 7,5 mg/Kg/día] junto con ácido ursodeoxicólico [UDCA 7,5 mg/Kg/día]) asociado a monitorización ultrasónica hasta que los cálculos hayan desaparecido completamente.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Administración subcutánea

Los pacientes que van a aplicarse la inyección subcutánea por sí mismos deben recibir instrucciones precisas del médico o la enfermera.

Para reducir las molestias en el sitio de inyección, se recomienda esperar a que la solución llegue a temperatura ambiente antes de inyectarla. Debe evitarse la aplicación de varias inyecciones en el mismo sitio en un intervalo corto.

Las ampollas deben abrirse justo antes de la administración, desechando luego la porción no utilizada.

Para evitar una contaminación se recomienda no perforar más de 10 veces la tapa de los viales multidosis.

Infusión intravenosa

Los productos farmacéuticos parenterales deben examinarse a simple vista antes de la administración para detectar posibles cambios de coloración y la presencia de partículas sólidas.

La estabilidad física y química de Sandostatin® (acetato de octreotida) es de 24 horas en soluciones fisiológicas o soluciones estériles de dextrosa (glucosa) al 5% en agua. (Sin embargo, como Sandostatin® puede afectar la homeostasis de la glucosa, se recomienda utilizar soluciones

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

V.F.



12668

fisiológicas en vez de soluciones de dextrosa. La estabilidad física y química de las soluciones diluidas es de por lo menos 24 horas a una temperatura inferior a 25°C. Por razones microbiológicas, es preferible utilizar la solución diluida de inmediato; de lo contrario, el usuario es responsable de conservarla entre 2 y 8°C hasta usarla. La solución debe regresar a temperatura ambiente antes de su administración.

El tiempo total entre la reconstitución, la dilución con el medio de infusión, la conservación en refrigeración y el final de la administración del producto no debe sobrepasar 24 horas.

Si Sandostatin® va a administrarse por infusión intravenosa, normalmente debe disolverse el contenido de una ampolla de 0,5 mg en 60 mL de solución fisiológica, aplicando la solución resultante por medio de una bomba de infusión. Esta operación debe repetirse con la frecuencia necesaria hasta alcanzar la duración prescrita del tratamiento. También se han aplicado por infusión concentraciones menores de Sandostatin®.

Incompatibilidades

La octreotida no es estable en solución de nutrición parenteral total.

PRESENTACIONES

SANDOSTATIN® 0,1 mg Envases conteniendo 5 ampollas de 1 mL.

SANDOSTATIN® 1 mg Envases conteniendo 1 frasco multidosis de 5 mL.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Para un almacenamiento prolongado, las ampollas y frascos multidosis de Sandostatin® se deben conservar refrigerados de 2 a 8°C. Proteger de la luz. No congelar. Para uso diario, pueden conservarse a menos de 25°C hasta 2 semanas.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.172

® Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 08/09/2014

Tracking Number: 2014-PSB-GLC- 0699-s

V.F

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado