



"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 Nº 9645

BUENOS AIRES, 26 AGO 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008007-16-1 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 LAR / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, OCTREOTIDA 20 mg / 2 ml - 30 mg / 2 ml, autorizado por el Certificado Nº 39.172.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 175 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

4
V.F.

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 Nº 9645

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 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.- Autorízase los proyectos de prospectos fojas 47 a 64, fojas 65 a 82 y fojas 83 a 100, desglosándose fojas 47 a 64; e información para el paciente fojas 102 a 111, fojas 112 a 121 y fojas 122 a 131; desglosándose fojas 102 a 111, para la Especialidad Medicinal denominada SANDOSTATIN LAR / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, OCTREOTIDA 20 mg / 2 ml - 30 mg / 2 ml, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 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

SP

V.F.

7



"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° 9 6 4 5

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° 1-0047-0000-008007-16-1

DISPOSICIÓN N°

9 6 4 5

mel-ji


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

UP
V.F.

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

26 AGO 2016

Sandostatin® LAR®

9675

Octreotida

Suspensión Inyectable

Venta bajo receta

Fórmula

Cada frasco-ampolla con polvo (microesferas) para suspensión inyectable contiene (con Kit adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad):

Octreotida (como péptido libre):20 mg.

Excipientes: poli(DL-láctido-coglicólido) 377.60 mg; manitol estéril 81.90 mg.

Cada jeringa prellenada (disolvente para uso parenteral) contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables... c.s.p. 2 ml.

Cada frasco-ampolla con polvo (microesferas) para suspensión inyectable contiene (con Kit adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad):

Octreotida (como péptido libre):30 mg.

Cada jeringa prellenada (disolvente para uso parenteral) contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables... c.s.p. 2 ml.

Forma farmacéutica

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Polvo: polvo blanco a blanquecino.

Disolvente para suspensión inyectable: solución límpida e incolora.

Sandostatin® LAR® es una formulación de octreotida inyectable de acción prolongada ("depot"). El polvo se presenta en forma de microesferas con las que se debe preparar una suspensión con un vehículo justo antes de la inyección intramuscular.

La suspensión Sandostatin® LAR® contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir que está prácticamente "exenta de sodio".

Acción terapéutica

Análogo sintético de somatostatina-anti hormona de crecimiento.

Clasificación ATC: H01CB02

Indicaciones

Tratamiento de pacientes con **acromegalia**:

- en los que la cirugía o la radioterapia son inadecuados o ineficaces, así como durante el período interino hasta que la radioterapia sea completamente eficaz.

Tratamientos de pacientes con síntomas asociados a **tumores endócrinos gastroentero-pancreáticos funcionales**:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- VIPomas

V.F.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- Glucagonomas
- Gastrinomas / Síndrome de Zollinger-Ellison
- Insulinomas, para el control pre operatorio de la hipoglucemia y para el tratamiento de mantenimiento
- GRFomas

Tratamiento de pacientes con Tumores Neuroendocrinos Avanzados del intestino medio o localización desconocida de tumor primario.

Características farmacológicas / Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

La octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero considerablemente más duraderos. Inhibe la secreción patológicamente aumentada de hormona de crecimiento (GH) y de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endócrino gastro-entero-pancreático (GEP).

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

En las personas sanas, la octreotida, al igual que la somatostatina, ejerce los siguientes efectos:

- Inhibición de la liberación de GH estimulada por la arginina, el ejercicio y la hipoglucemia insulínica.
- Inhibición de la liberación postprandial de insulina, glucagon, gastrina y otros péptidos del sistema GEP, así como la liberación de insulina y glucagon estimulada por la arginina.
- Inhibición de la liberación de tirotrófina (hormona estimulante de tiroides: TSH) estimulada por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH).

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

Acromegalia

Inicialmente, se llevaron a cabo dos estudios de búsqueda de dosis (SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00) con Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos. Esos estudios fueron estudios prospectivos, de dosis única, doble ciego, aleatorizados y multicéntricos, diseñados para evaluar las siguientes dosis de Sandostatin LAR inyectado por vía intramuscular: 10, 20 y 30 mg.

Para esos estudios, se seleccionaron pacientes que mostraron supresión de GH con Sandostatin subcutáneo tres veces al día antes del tratamiento. De los 93 pacientes incluidos, 78 fueron "pacientes con respuesta" (concentraciones séricas medias de GH a las 12 horas por debajo de 5 µg/l durante el tratamiento previo con Sandostatin subcutáneo) y 15 fueron "pacientes con respuesta parcial" a Sandostatin subcutáneo (concentraciones medias de GH mean suprimidas a aproximadamente un 50 % de los niveles previos al tratamiento pero no por debajo de 5 µg/l).

El parámetro principal de eficacia fue la concentración sérica media de GH a las 12 horas. Los resultados de los estudios doble ciego SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00

mostraron que las dosis de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR son capaces de suprimir los niveles de GH por debajo de 5 $\mu\text{g/l}$ desde el día 14 hasta el día 42. La inyección intramuscular fue bien tolerada a nivel local y el análisis de los eventos adversos reflejó las reacciones gastrointestinales conocidas a la octreotida.

Para documentar la tolerabilidad, seguridad y eficacia a largo plazo de Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos, se completaron tres extensiones prospectivas abiertas de cada uno de los dos estudios doble ciego (SMSC 201-E-02/-03/-04 y SMSC 202-E-01/-02/-03).

A todos los pacientes que habían participado en los estudios SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00 y habían tolerado bien el fármaco del estudio se les ofreció continuar el tratamiento con inyecciones adicionales de Sandostatin LAR en los estudios de extensión abierta. En total, 101 pacientes ingresaron a esos estudios y 87 completaron todas las extensiones, con lo cual recibieron 28 inyecciones de Sandostatin LAR.

Se permitió a los investigadores ajustar la dosis de los pacientes según la respuesta terapéutica óptima (con dosis de 10, 20, 30 o, excepcionalmente, 40 mg). Un intervalo de 28 días entre las inyecciones se consideró óptimo para lograr concentraciones congruentes en estado estable de octreotida, a partir de la simulación farmacocinética de perfiles de dosis únicas y teniendo en cuenta la linealidad de la farmacocinética de octreotida. El criterio de valoración principal de eficacia en los estudios de extensión fue la concentración sérica de GH a las 8 horas.

Esos estudios de extensión demostraron que el tratamiento a largo plazo de pacientes acromegálicos con Sandostatin LAR administrado en dosis de 10 - 30 mg por vía intramuscular en pacientes que demostraron una respuesta a Sandostatin subcutáneo se traduce en la supresión sostenida de los niveles medios de GH a las 8 horas durante todo el intervalo de administración. Tales efectos se vieron acompañados por una marcada reducción de las concentraciones de IGF-I y una regresión persistente de los síntomas de acromegalia.

La tolerabilidad sistémica a largo plazo de Sandostatin LAR fue buena, y el patrón, la gravedad y la duración de los eventos adversos fueron similares a los informados históricamente para el tratamiento subcutáneo con Sandostatin y para el tratamiento a corto plazo con Sandostatin LAR.

Tumores GEP

El programa de ensayos clínicos de Sandostatin LAR en tumores GEP consistió en un estudio clínico controlado (SMSE 351) que se llevó a cabo en pacientes con síndrome carcinoide maligno con síntomas controlados con Sandostatin subcutáneo.

El estudio SMSE351 fue un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de varios niveles de dosis de Sandostatin LAR (dosis de 10, 20 y 30 mg) administradas a intervalos de 4 semanas en comparación con Sandostatin subcutáneo abierto. Se inscribieron 93 pacientes y 80 completaron el estudio.

La evaluación de éxito del tratamiento, éxito parcial del tratamiento o fracaso del tratamiento se basó en el grado y la duración de la supresión de los síntomas carcinoides, según la necesidad de recibir terapia de rescate con Sandostatin en pacientes aleatorizados a uno de los grupos de Sandostatin LAR, o según la necesidad de un aumento de la posología en pacientes aleatorizados al grupo de Sandostatin, al final de la semana 20 y la semana 24.

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

Con Sandostatin LAR, se observó un nivel de eficacia similar al logrado con Sandostatin subcutáneo después de la 5.a y la 6.a inyección en las semanas 20 y 24, respectivamente, y en el criterio de valoración (véase la Tabla 12-1).

Tabla 12-1 Resumen del éxito del tratamiento en el estudio SMSE 351 (población con intención de tratamiento)

Visita	Resultado del tratamiento	Sandostatin subcutáneo n (%)	Sandostatin LAR 10 mg n (%)	Sandostatin LAR 20 mg n (%)	Sandostatin LAR 30 mg n (%)
Semana 20	n	26	19	16	23
	Éxito	16 (61,5)	12 (63,2)	10 (62,5)	14 (60,9)
	Éxito parcial	1 (3,8)	2 (10,5)	1 (6,3)	-
Semana 24	n	26	19	15	21
	Éxito	14 (53,8)	12 (63,2)	9 (60,0)	13 (61,9)
	Éxito parcial	1 (3,8)	-	1 (6,7)	1 (4,8)
Criterio de valoración	n	26	22	20	25
	Éxito	14 (53,8)	12 (54,5)	9 (45,0)	13 (52,0)
	Éxito parcial	1 (3,8)	-	1 (5,0)	1 (4,0)

Éxito = sin necesidad de rescate con Sandostatin subcutáneo o aumento de la posología subcutánea

Éxito parcial = necesidad de rescate con Sandostatin subcutáneo o aumento de la posología subcutánea en no más de 2 ocasiones durante las 4 semanas anteriores durante un total de 5 días o menos.

Criterio de valoración = última evaluación postinicial no faltante

Los datos registrados en el estudio SMSE 351 mostraron que Sandostatin LAR es tan eficaz y bien tolerado como las inyecciones subcutáneas de Sandostatin en el tratamiento de pacientes con síntomas carcinoides.

Tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida de tumor primario:

Un estudio Fase III, randomizado, doble ciego placebo-controlado (PROMID) demostró que Sandostatin® LAR® inhibe el crecimiento de tumores en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados en el intestino medio.

Fueron randomizados 85 pacientes, los cuales recibieron 30 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas (n=42) o placebo (n=43) por 18 meses, o hasta progresión del tumor o muerte.

Los criterios de inclusión principales fueron: pacientes vírgenes de tratamiento, tumores neuroendocrinos/carcinomas histológicamente confirmados, inoperables localmente o metastásicos bien diferenciados; funcionalmente activos o inactivos; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido que se cree que tienen origen en el intestino medio si se excluyó un primario dentro del páncreas, pecho u otro sitio.

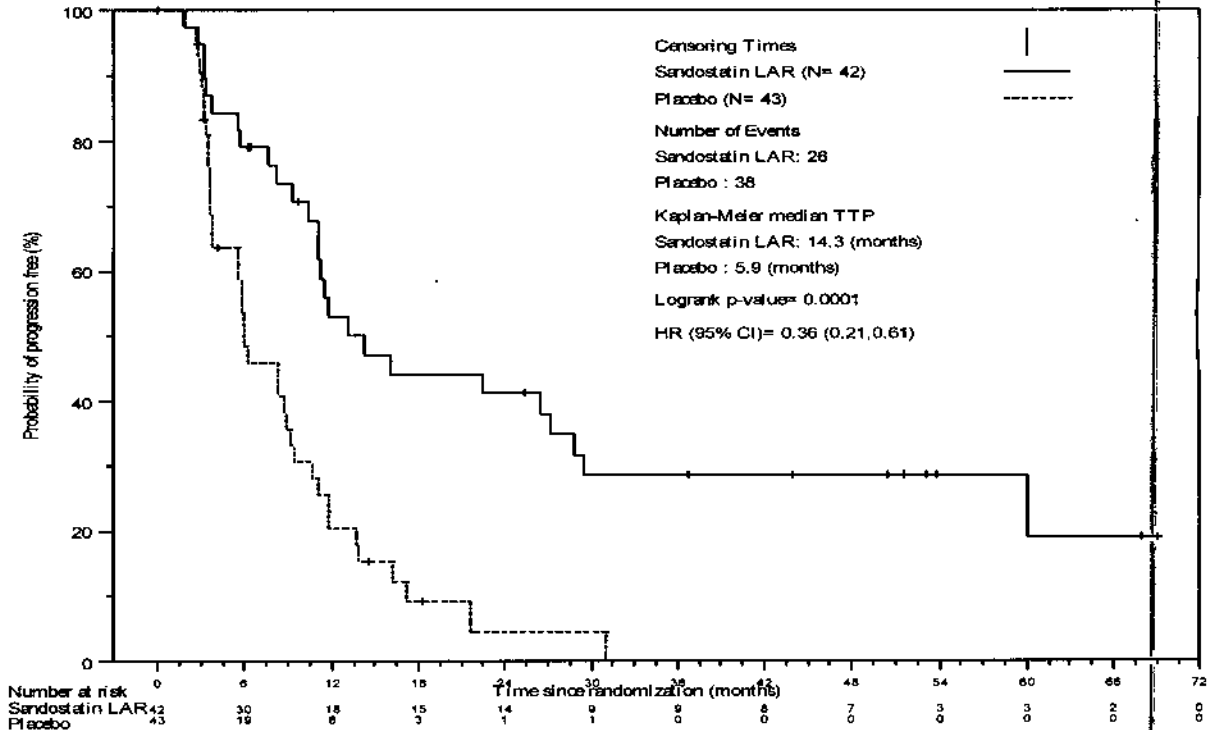
El objetivo primario fue el tiempo a la progresión del tumor o muerte relacionada al tumor (MRT o TTP en inglés) basado en la revisión radiológica central utilizando el criterio OMS.

Sandostatin® LAR® fue superior al placebo en MRT con 26 y 38 progresiones o muertes relacionadas al tumor en los grupos Sandostatin® LAR® y placebo, respectivamente (HR = 0.36; 95%IC, 0.21 a 0.61; valor de P = 0.0001). (Ver Figura 1)

El tiempo medio de progresión de tumor fue 14.3 meses (95%IC, 11.0 a 28.8 meses) en el grupo Sandostatin® LAR® y 5.9 meses (95% IC, 3.7 a 9.24 meses) en el grupo placebo.

V.F.

Figura 1 Estimado Kaplan-Meier para tiempo de progresión por grupo de tratamiento (análisis completo)



Valor de P es a dos colas y es significativa a nivel 0.0122.

Log Rank y Cox son estratificados por funcionamiento del tumor en la randomización, como se documenta en el CRF

El efecto del tratamiento fue similar en pacientes con tumores funcionantes (HR= 0.41; 95% IC, 0.18 a 0.92) y no funcionantes (HR= 0.32; 95% IC, 0.15 a 0.66).

Después de 4.5 años adicionales de seguimiento, el hazard ratio de Sandostatin® LAR® versus placebo para sobrevida general fue 0.86 (95% IC: 0.46, 1.60) a favor de Sandostatin® LAR®. Los resultados de sobrevida global deben ser interpretados con precaución debido a un número bajo de eventos y un número más grande de pacientes en grupo placebo los cuales recibieron terapia de seguimiento con análogos de la somatostatina.

Se detuvo el reclutamiento debido a los beneficios clínicos significativos de Sandostatin® LAR® observados en el análisis interino pre-planeado.

La seguridad de Sandostatin® LAR® en este estudio fue consistente con el perfil de seguridad establecido.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección única i.m. de Sandostatin® LAR®, la concentración sérica de octreotida alcanza un valor máximo inicial transitorio en el plazo de una hora luego de la administración, seguido de una disminución progresiva hasta alcanzar un nivel de octreotida bajo, no detectable en un plazo de 24 horas. Tras el pico inicial del día 1 la octreotida se mantiene a niveles sub terapéuticos en la mayoría de los pacientes durante los 7 días siguientes. Posteriormente, las concentraciones de octreotida aumentan nuevamente y alcanzan concentraciones estacionarias hacia el día 14 permaneciendo relativamente constantes durante las 3 a 4 semanas restantes. El nivel máximo del día 1 es inferior a los niveles de la fase estacionaria y no se produce más del 0.5% de la liberación total del fármaco durante el día 1. Después del día 42

V.F.

aproximadamente, la concentración de octreotida disminuye lentamente junto con la fase de degradación terminal del polímero de la forma farmacéutica.

En pacientes con acromegalia, las concentraciones estacionarias de octreotida tras dosis únicas de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin® LAR® ascienden a valores de 358, 926, y 1710 ng/l, respectivamente. Las concentraciones séricas de octreotida en estado de equilibrio, alcanzadas al cabo de 3 inyecciones administradas a intervalos de 4 semanas, son mayores por un factor de aproximadamente 1.6 a 1.8 y ascienden a 1557 y 2384 ng/l tras inyecciones múltiples de 20 y 30 mg de Sandostatin® LAR®, respectivamente.

En pacientes con tumores carcinoides, las concentraciones séricas medias (y medianas) en el estado de equilibrio de octreotida tras inyecciones múltiples de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin® LAR® a intervalos de 4 semanas aumentaron también linealmente con la dosis y fueron de 1231 (894), 2620 (2270) y 3928 (3010) ng/l, respectivamente.

No se produjo ninguna acumulación de la octreotida más allá de lo esperado de los perfiles de liberación superpuestos tras la administración de hasta 28 inyecciones mensuales de Sandostatin® LAR®.

El perfil farmacocinético de octreotida tras inyección de Sandostatin® LAR® refleja el perfil de liberación de la matriz del polímero y su biodegradación. Una vez liberada en la circulación sistémica, la octreotida se distribuye según sus propiedades farmacocinéticas conocidas, descritas para la administración. El volumen de la distribución de la octreotida en estado de equilibrio es de 0.27 l/ Kg y el aclaramiento corporal es de 160 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas asciende al 65%. Esencialmente no hay droga unida a células de la sangre.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En dos estudios a dosis repetidas realizados en ratas por inyección i.m. de 2,5 mg de Sandostatin® LAR®, en microesferas de 50 mg cada 4 semanas, durante 21/24 semanas, no se observaron hallazgos relacionados con la medicación en la necropsia. El único dato histopatológico considerado significativo fue el encontrado en el sitio de administración tanto en animales tratados como en los controles, donde las microesferas habían provocado una miositis granulomatosa reversible.

Genotoxicidad

Cuando se investigaron octreotida o sus metabolitos *in vitro* no presentaron potencial mutagénico en sistemas validados de células bacterianas y mamíferas. En un estudio se observaron cambios cromosómicos con mayor frecuencia en células de hamster V79 Chinese, aunque sólo a concentraciones altas y citotóxicas. Sin embargo no aumentaron las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida. No se observó actividad clastogénica *in vivo* en médula ósea de ratones tratados con octreotida I.V. (ensayo de micronúcleo) y no se obtuvo evidencia de genotoxicidad en ratones macho utilizando un ensayo de reparación de ADN sobre cabezas de espermias. Las microesferas carecían de potencial mutagénico cuando se los ensayó en un ensayo standard para genotoxicidad.

Carcinogénesis / toxicidad crónica

En los estudios en ratas tratadas con dosis diarias de hasta 1,25 mg/kg de Sandostatin® s.c. se observaron fibrosarcomas en el lugar de la inyección al cabo de

V.F.



9645

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 pareció limitarse a la rata. No se observaron lesiones neoplásicas ni en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/kg de Sandostatin® durante 99 semanas ni en los perros tratados con inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogénesis de 116 semanas en ratas tratadas con Sandostatin® 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 luminal y glandular uterina, sugiriendo un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los hallazgos de tumores de carácter endocrino son específicos de la rata y no revisten importancia para la utilización del medicamento en el ser humano.

Toxicidad durante la reproducción

Se realizaron estudios reproductivos con Sandostatin en ratas y conejos con dosis parenterales de hasta 1 mg/kg de peso corporal por día. Se observó cierto retraso en el crecimiento fisiológico de las crías de las ratas, que fue transitorio y probablemente atribuible a la inhibición de la GH generada por el exceso de actividad farmacodinámica. No hubo ninguna evidencia de efectos teratogénicos, embriofetales ni de ningún otro tipo sobre la reproducción debidos a la octreotida.

Las microesferas no produjeron ningún efecto toxicológico en la reproducción cuando se probó en estudios estándar de toxicidad reproductiva en ratas y conejos.

Posología / Dosificación - Modo de administración.

Sandostatin® LAR sólo puede ser administrado en inyección intraglútea profunda. El lugar de las inyecciones intraglúteas repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo derecho y el izquierdo.

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 20 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas durante 3 meses. Pacientes tratados con Sandostatin® subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin® LAR® puede iniciarse tras la última dosis de Sandostatin® s.c. El posterior ajuste de la dosis deberá basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (GH) y somatomedina C (IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si al cabo de estos 3 primeros meses de tratamiento, los síntomas clínicos y las variables bioquímicas (GH, IGF-1) no están plenamente normalizadas (concentraciones de GH todavía superiores a 2.5 µg/l), puede aumentarse la dosis a 30 mg a las 4 semanas. Si después de 3 meses, GH, IGF 1, y/o los síntomas no son adecuadamente controlados con dosis de 30 mg, se puede incrementar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

Para pacientes con una dosis estable de Sandostatin® LAR®, la evaluación de GH y de IGF 1, deben ser realizadas cada 6 meses.

V.F.

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

Tumores endócrinos gastro- entero-pancreáticos

Se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 20 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas. Pacientes en tratamiento con Sandostatin® s.c. deberán continuar con la dosis anteriormente eficaz durante dos semanas después de la primera inyección de Sandostatin® LAR®.

Para los pacientes en los que los síntomas están parcialmente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede ser aumentada a 30 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas.

Para los días en que los síntomas asociados a los tumores gastro-entero- pancreáticos pueden aumentar durante el tratamiento con Sandostatin® LAR®, se recomienda una administración adicional de Sandostatin® s.c. a la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin® LAR®. Ello puede ocurrir principalmente en los dos primeros meses de tratamiento hasta alcanzar las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida de tumor primario.

La dosis recomendada de Sandostatin® LAR® es 30 mg administrados cada 4 semanas (Ver "Características farmacológicas / Propiedades"). El tratamiento con Sandostatin® LAR® para control de tumor debe continuarse en la ausencia de progresión del tumor.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la octreotida o a cualquier otro componente de la formulación.

Advertencias

Eventos cardiovasculares

Se han señalado casos de bradicardia (frecuencia: Frecuente), por lo que puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos como betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio o fármacos que controlan el equilibrio hidroelectrolítico.

Eventos biliares

En el 15% al 30% de los pacientes tratados con Sandostatin® s.c. a largo plazo se ha señalado la formación de cálculos biliares. La prevalencia en la población (en edades de 40 a 60 años) es de un 5-20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin® LAR® en pacientes con acromegalia o tumores gastro entero pancreáticos, parece indicar que este tratamiento no aumenta la incidencia de colelitiasis en comparación con el tratamiento por vía s.c.. Se recomienda, sin embargo, llevar a cabo una ecografía de la vesícula biliar antes y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento con Sandostatin® LAR®. En caso de aparecer cálculos biliares, éstos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben ser tratados por disolución con ácidos biliares o por cirugía. (Ver Recomendaciones para el manejo de pacientes durante el tratamiento con Sandostatin® LAR® respecto a la formación de cálculos biliares).

Metabolismo de la glucosa

Como Sandostatin® LAR® inhibe la liberación de hormona del crecimiento, glucagón insulina, puede afectar la regulación de la glucosa así como la tolerancia post prandial a la glucosa. Se ha señalado que, en algunos pacientes tratados con

Sandostatin® s.c., la administración crónica puede provocar un estado de hiperglucemia persistente.

En pacientes con diabetes mellitus tipo I concomitante, Sandostatin® LAR® probablemente afecte la regulación de la glucosa y los requerimientos de insulina pueden estar reducidos. En no diabéticos y diabéticos de tipo II con reservas parcialmente intactas de insulina, la administración s.c. de Sandostatin® puede incrementar la glucemia post prandial. Es por ello recomendable, vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

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® LAR® puede aumentar la intensidad de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deberán ser rigurosamente monitoreados. Hipoglucemia ha sido también reportada.

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 del test de Schilling. En los pacientes con antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, se recomienda vigilar las concentraciones de esta vitamina.

Precauciones

General

Como los tumores hipofisarios secretores de hormona de crecimiento pueden crecer a veces y causar complicaciones graves (p.ej., defectos del campo visual), es esencial que todos los pacientes sean rigurosamente monitoreados. Si se presentan pruebas de crecimiento tumoral pueden ser aconsejables otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de hormona de crecimiento (GH-) y la normalización de la concentración del factor de crecimiento insulínico tipo 1 similar a la insulina (IGF-1) podrían restaurar la fertilidad en pacientes mujeres con acromegalia. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes en edad fértil que, en caso de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con la octreotida. (ver "Embarazo y Lactancia").

La función tiroidea debe ser monitoreada en pacientes bajo tratamiento prolongado con octreotida.

Interacciones

Es posible que sea necesario ajustar la dosis de productos médicos, como betabloqueantes, bloqueadores de los canales del calcio o fármacos para controlar el equilibrio hidroelectrolítico cuando Sandostatin LAR se administra en forma concomitante.

Pueden requerirse ajustes de la dosis de insulina y productos médicos antidiabéticos cuando Sandostatin® LAR® se administra en forma concomitante.

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

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

Existen datos limitados que indican que los análogos de la somatostatina pueden hacer descender el aclaramiento metabólico de compuestos que son metabolizados por enzimas del citocromo P450, lo que puede deberse a la supresión de la hormona de crecimiento. Como no puede ser excluido el concepto de que la octreotida pueda llegar a poseer este efecto, otras drogas, principalmente metabolizadas por CYP3A4, que poseen un bajo índice terapéutico (por ej. quinidina, terfenadina) deberían ser utilizadas con precaución.

Embarazo y lactancia

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.

Los estudios de laboratorio realizados con Sandostatin en animales no han revelado efectos toxicológicos de la octreotida en la reproducción. Se observó un retraso de crecimiento transitorio de las crías en ratas, posiblemente como consecuencia del perfil endocrino específico de la especie analizada.

Sandostatin® debe recetarse a mujeres embarazadas únicamente cuando lo exijan las circunstancias.

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

Se desconoce si la octreotida tiene un efecto en la fertilidad humana. La octreotida no tuvo ningún efecto en la fertilidad de las ratas macho y hembra en dosis hasta de 1 mg/kg de peso corporal por día.

Población pediátrica

Existen experiencias limitadas sobre el uso de Sandostatin® LAR® en pediatría.

Población geriátrica

En un estudio con Sandostatin® s.c. no fue necesario ajustar las dosis en los pacientes de 65 años o mayores. Por lo tanto, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin® LAR en pacientes en este grupo de edad.

Insuficiencia hepática

En un estudio con Sandostatin® s.c. é i.v., se demostró que la capacidad de eliminación puede estar disminuida 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 pacientes con cirrosis hepática.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no alteró la exposición total (ABC) a la octreotida tras la administración de Sandostatin® s.c. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin® LAR®.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se debe conducir vehículos o utilizar máquinas hasta saber que el paciente no presenta el efecto adverso de mareos.

No hay datos en relación a los efectos de Sandostatin® LAR® sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias

Reacciones Adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos con la octreotida consistieron en diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y constipación. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos, dolor localizado, sedimento biliar, disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [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 a la palpación y contractura abdominal.

Aunque puede aumentar la excreción fecal de grasas, hasta la fecha no existe evidencia que el tratamiento a largo plazo con octreotida haya llevado a deficiencia nutricional debida a malabsorción.

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

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").

La tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Las reacciones adversas al fármaco que surgen de ensayos clínicos (Tabla 7-1) se enumeran en función de la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities [Diccionario Médico

para Actividades Regulatoras]). Dentro de cada clasificación por órganos, aparatos y sistemas, las reacciones adversas al fármaco se jerarquizan por frecuencia, con la reacción más frecuente al principio. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS, Council for International Organization of Medical Services [Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas] III): *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *infrecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10.000$), incluyendo los informes aislados. Dentro de cada grupo, las reacciones adversas se clasificaron en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos endocrinos

Frecuentes Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (por ej.: descenso de los niveles de TSH, de T4 total y de T4 libre).

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Bradicardia
 Infrecuentes Taquicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y medistinales

Frecuentes Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, dolor abdominal, náuseas, constipación, flatulencia.
 Frecuentes: Dispepsia, vómito, distensión abdominal, esteatorrea, heces blandas, decoloración de heces.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea
 Frecuentes: Vértigo

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: Colelitiasis
 Frecuentes: Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.

Trastornos en el metabolismo y la nutrición

Muy frecuentes: Hiperglucemia.
 Frecuentes: Hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, disminución del apetito
 Infrecuentes: Deshidratación

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito, exantema, alopecia.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración

Muy frecuentes: Reacción en el sitio de la inyección.
 Frecuentes: Astenia

Estudios clínicos

Frecuentes: Niveles de transaminasas incrementados

Reacciones adversas al fármaco en reportes espontáneos y casos contemplados en la literatura (frecuencia desconocida)

Se han obtenido las siguientes reacciones adversas al fármaco durante la experiencia poscomercialización con Sandostatin LAR a través de reportes de casos espontáneos y casos

contemplados en la literatura. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular su frecuencia de manera confiable, que, por ende, se clasifica como desconocida. Se enumeran las reacciones adversas al fármaco según la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos, aparatos o sistemas, las ADR se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Reacciones adversas según reportes espontáneos

Sistema inmune	Reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.
Piel y tejido celular subcutáneo	Urticaria
Hígado y vías biliares	Pancreatitis, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica.
Aparato cardiovascular	Arritmias
Pruebas complementarias	Niveles aumentados de fosfatasa alcalina sérica y de gamma glutamil transferasa.

Sobredosificación

Se ha notificado un número limitado de casos de sobredosis accidental de Sandostatin® LAR®. Las dosis variaron de 100 a 163 mg mensuales de Sandostatin® LAR®. La única reacción adversa notificada consistió en sofocos.

Se han notificado casos de pacientes con cáncer que recibieron dosis de Sandostatin® LAR® de hasta 60 mg mensuales y hasta 90 mg cada 2 semanas. Aunque estas dosis fueron generalmente bien toleradas, se notificaron las siguientes reacciones adversas: polaquiuria, cansancio, depresión, ansiedad y falta de concentración.

El tratamiento de la sobredosificación es sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

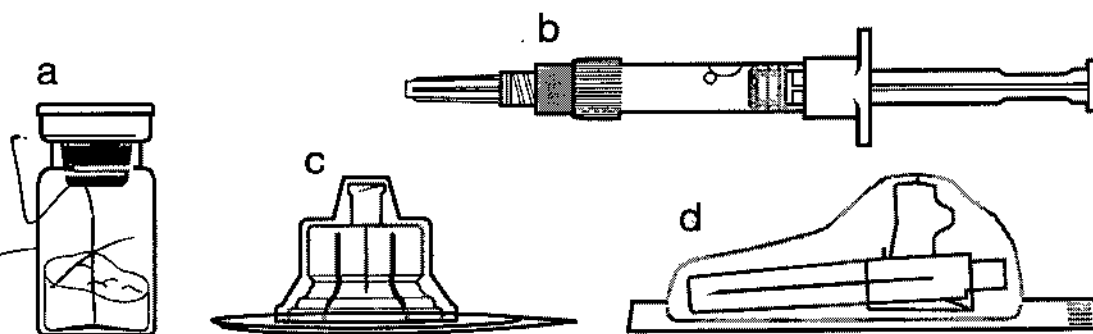
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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®
- b Una jeringa prellenada con la solución del 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

Hay 3 acciones críticas en la reconstitución de Sandostatin® LAR®. No seguirlos puede resultar en una falla en administrar el producto apropiadamente. El kit de inyección debe alcanzar temperatura ambiente. Remover el kit de inyección de la heladera y dejar que el kit llegue a temperatura ambiente por un tiempo mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero no exceder las 24 horas. Después de agregar la solución del diluyente, asegurar que el polvo se encuentre totalmente saturado dejando el vial quieto por 5 minutos.

- Luego de la saturación, **agitar** el vial **moderadamente** en dirección horizontal por un tiempo mínimo de 30 segundos hasta que se forme una **suspensión uniforme**. La suspensión de Sandostatin® LAR® debe ser solamente preparada **inmediatamente** antes de la administración.

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

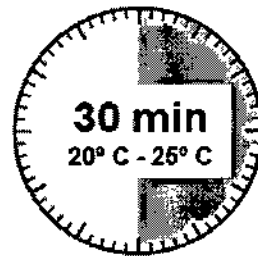
La suspensión de Sandostatin® LAR® deberá prepararse inmediatamente antes de la inyección.

Sólo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin® LAR®.

Etapa 1

Saque de la heladera el kit de inyección de Sandostatin® LAR®

Atención: es esencial comenzar el proceso de reconstitución sólo después de que el Kit de inyección alcanza temperatura ambiente. Deje el kit quieto a temperatura ambiente por un tiempo mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución pero no exceda las 24 horas.

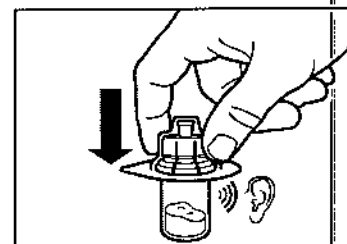
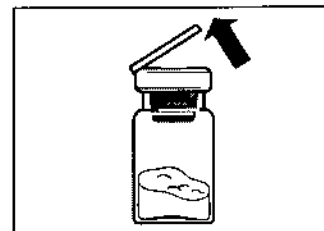


Etapa 2

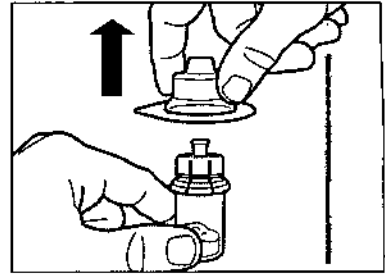
Remueva la tapa plástica del vial y limpie el tabique de goma del vial con un hisopo embebido en alcohol.

Quite la película protectora 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).

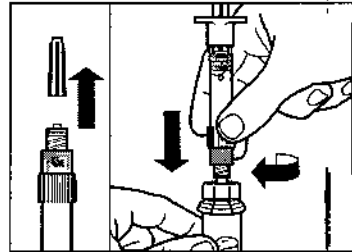


Levante el soporte del adaptador con un movimiento vertical.

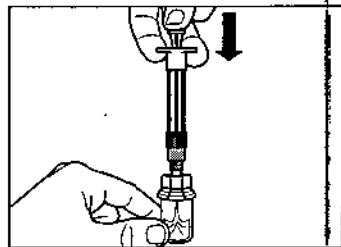


Etapa 3

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



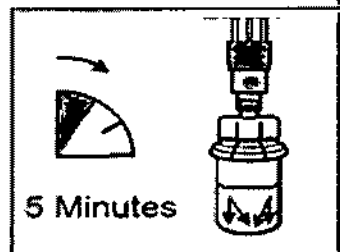
Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el diluyente de la jeringa al vial.



Etapa 4

Atención: es esencial dejar reposar el vial por 5 minutos para asegurar que el diluyente haya completamente saturado el polvo. **Nota:** El émbolo puede ascender debido a un ligero exceso de presión interna en el vial, pero ello es normal.

En esta etapa prepare el paciente para la inyección

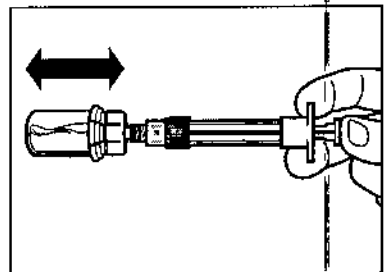


Etapa 5

Al terminar la saturación, vuelva a asegurarse que el embolo esta presionada hasta el fondo

Atención: Mantenga el émbolo presionado y agite el vial moderadamente en sentido horizontal por un mínimo de 30 segundos.

El polvo debe estar completamente suspendido en el vehículo (suspensión lechosa homogénea). En caso contrario, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.



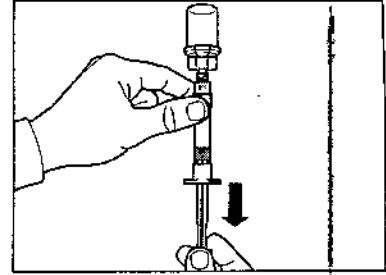
V.F.

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

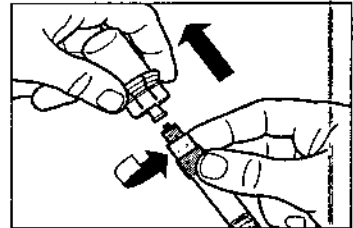
9 6 4 5

Etapa 6

Prepare el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol.
Invierta la jeringa y el vial, tire del émbolo hacia afuera lentamente y trasvase todo el contenido del vial a la jeringa.

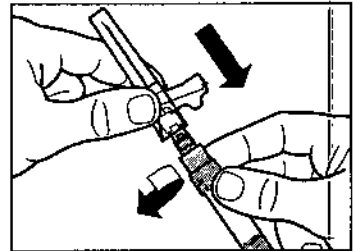


Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

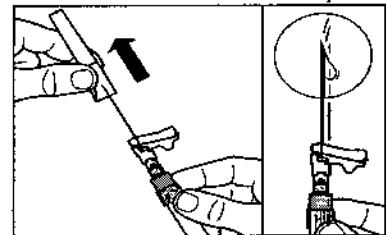


Etapa 7

Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.
Agite suavemente la jeringa para asegurar una suspensión lechosa uniforme.



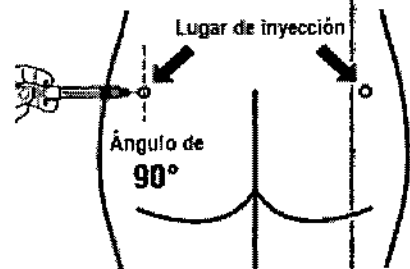
Quite el capuchón protector de la aguja.
Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas visibles y expúlselas de la jeringuilla. Verifique que el lugar de inyección no se haya contaminado.



Proceda inmediatamente a la etapa 8 para su administración al paciente. Cualquier retraso puede dar lugar a la sedimentación.

Etapa 8

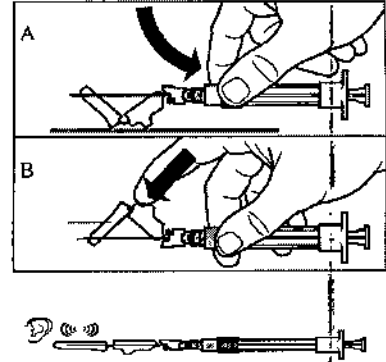
Sandostatin® LAR® debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, NUNCA por vía intravenosa.
Introduzca la aguja a fondo en el glúteo izquierdo o derecho en un ángulo de 90° a la piel
Tire lentamente del émbolo hacia afuera para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, (reposicionar si un vaso sanguíneo ha sido perforado)
Apriete el émbolo con presión constante hasta que la jeringa este vacía. Retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad como se indica en la Etapa 9



Etapa 9

Active el dispositivo de seguridad utilizando uno de los dos métodos mostrados: presione la bisagra del dispositivo de seguridad contra una superficie dura (p. ej., contra una mesa), (Figura A)

Presione la bisagra del dispositivo de seguridad con el dedo (Figura B). Un 'clic' audible confirmará la activación adecuada. Deseche de inmediato la jeringa dentro del recipiente para objetos punzantes



Recomendaciones para el manejo de pacientes durante el tratamiento con Sandostatin® LAR® respecto a la formación de cálculos biliares

1. Los pacientes deberán someterse a una ecografía de la vesícula biliar previo al comienzo del tratamiento con octreotida.
2. Se realizarán nuevas ecografías periódicas de la vesícula biliar, preferentemente a intervalos de 6 meses, mientras dure el tratamiento con Sandostatin® LAR®.
3. Si los cálculos ya han aparecido antes de comenzar el tratamiento, se evaluará el beneficio potencial de Sandostatin® LAR® frente a los riesgos potenciales asociados a los cálculos biliares. No existen pruebas hasta la fecha de que Sandostatin® LAR® afecte adversamente la evolución o el pronóstico de los cálculos biliares preexistentes
4. Tratamiento de pacientes con formación de cálculos biliares en asociación con Sandostatin® LAR®

Cálculos biliares asintomáticos: podrá ser interrumpido o continuado el tratamiento con Sandostatin® LAR® según la reevaluación de la relación riesgo / beneficio. No se requiere ninguna acción, salvo un monitoreo continuo, con incremento de la frecuencia, si fuera considerado necesario.

Cálculos biliares sintomáticos: Sandostatin® LAR® puede ser interrumpido o continuado, dependiendo de la reevaluación de la relación riesgo / beneficio. En los dos casos, los cálculos biliares deberán ser tratados como cualquier otro cálculo biliar sintomático. Desde el punto de vista médico, ello podría incluir un tratamiento combinado con ácidos biliares (p. ej.: ácido quenodesoxicólico conjuntamente con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o monoterapia con ácido usodesoxicólico [UDCA]) asociado con un control por ultrasonido hasta tanto los cálculos hayan desaparecido completamente.

Incompatibilidades:

Las microesferas de Sandostatin® LAR® para inyección debe ser utilizado como un envase de dosis única, sin dilución con otros productos. Por ello, no se han generado datos de compatibilidad con otros productos

Presentaciones:

Sandostatin® LAR 20 mg: envase con 1 frasco-ampolla que contiene polvo para suspensión inyectable, 1 jeringa prellenada que contiene el diluyente, 1 aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad y 1 adaptador.

9 6 4 5



Sandostatin® LAR 30 mg: envase con 1 frasco-ampolla que contiene polvo para suspensión inyectable, 1 jeringa prellenada que contiene el diluyente, 1 aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad y 1 adaptador.

Conservación

Conservar refrigerado 2° y 8°C. Proteger de la luz

Sandostatin® LAR® puede conservarse a temperatura inferior a 25°C el día que se va a administrar. La suspensión debe prepararse inmediatamente antes de la inyección i.m.

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:

Microesferas a granel: Sandoz GmbH: Langkampfen, Austria. Industria Austriaca

Disolvente: Abbott Biologicals BV, Olst, Países bajos. Industria Holandesa

Equipo de inyección: Melsungen, Alemania. Industria Alemana

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC) Buenos Aires – Argentina.

Director Técnico: Dr Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 03/05/2016

Tracking Number: NA

V.F.

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

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SANDOSTATIN® LAR®
OCTREOTIDA

 Suspensión inyectable
 Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar "Sandostatin® LAR®"

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos adversos lo afecta de manera severa, o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Composición de Sandostatin® LAR®

Cada frasco-ampolla con polvo (microesferas) para suspensión inyectable contiene (con Kit adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad):

Octreotida (como péptido libre).....20 mg

Excipientes: poli (DL-láctido-coglicólido) 377,60 mg; manitol estéril 81,90 mg.

Cada jeringa prellenada (disolvente para uso parenteral) contiene: carboximetilcelulosa sódica 14,00 mg; manitol 12,00 mg; poloxámero 188 4,00 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 mL.

Cada frasco-ampolla con polvo (microesferas) para suspensión inyectable contiene (con Kit adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad):

Octreotida (como péptido libre).....30 mg

Excipientes: poli (DL-láctido-coglicólido) 566,40 mg; manitol estéril 122,90 mg.

Cada jeringa prellenada (disolvente para uso parenteral) contiene: carboximetilcelulosa sódica 14,00 mg; manitol 12,00 mg; poloxámero 188 4,00 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 mL.

Antes de poder utilizarse, debe suspenderse el polvo en un líquido especial (el vehículo), aquí adjunto. Este líquido consta de carboximetilcelulosa sódica, poloxámero 188, manitol y agua estéril.

Este producto contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que puede ser considerado "libre de sodio".

En este prospecto

¿Qué es Sandostatin® LAR® y para qué se utiliza?

Antes de aplicar Sandostatin® LAR®

Forma de utilizar Sandostatin® LAR®

Posibles efectos adversos

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

Instrucciones de uso y manipulación
Como conservar Sandostatin® LAR®
Presentaciones

¿Qué es Sandostatin® LAR® y para qué se utiliza?

Sandostatin® LAR® es un compuesto artificial derivado de la somatostatina. La somatostatina se encuentra en el cuerpo humano, donde inhibe la liberación de ciertas hormonas como la hormona del crecimiento. La ventaja de Sandostatin® LAR® es que es más potente que la somatostatina y produce un efecto más prolongado.

Se utiliza para:

- El tratamiento de la acromegalia.
- Aliviar algunos síntomas asociados con la producción excesiva, por parte del estómago, páncreas e intestino, de algunas hormonas y otras sustancias.
- El tratamiento de tumores neuroendocrinos localizados en el intestino (por ejemplo apéndice, intestino delgado o colon).

La **acromegalia** es una condición donde el cuerpo produce mucha hormona del crecimiento. Normalmente esta hormona controla el crecimiento de los tejidos, los órganos y los huesos. Mucha cantidad de esta hormona lleva al incremento del tamaño de los huesos y los tejidos, especialmente en las manos y los pies.

Mediante la disminución de los niveles de hormona de crecimiento, Sandostatin® LAR® reduce de manera muy marcada los síntomas de la acromegalia, los cuales incluyen, cefaleas, transpiración excesiva, temblor en las manos y pies, adormecimiento y dolor en las articulaciones. En la mayoría de los casos, la sobreproducción de la hormona de crecimiento se produce por un agrandamiento de la glándula hipofisaria (adenoma hipofisario); el tratamiento con Sandostatin® LAR® puede reducir el tamaño del adenoma.

Sandostatin® LAR® se utiliza para tratar la acromegalia:

- Cuando otros tipos de tratamientos para la acromegalia (cirugía o radioterapia) no son adecuados o no han funcionado.
- Después de la radioterapia, para cubrir un período intermedio hasta que esta terapia se hace totalmente efectiva.

La producción excesiva de hormonas específicas y otras sustancias puede ser causada por algunas raras condiciones del estómago, del intestino o del páncreas. Estas condiciones desequilibran el balance natural de las hormonas del cuerpo, y dan lugar a una variedad de síntomas, tales como sofocos, diarreas, descenso de la presión sanguínea, rash y pérdida de peso. El tratamiento con Sandostatin® LAR puede ayudar a controlar estos síntomas.

Los tumores neuroendocrinos son raros, y pueden encontrarse en diferentes partes del cuerpo. Sandostatin® LAR® es también utilizado para controlar el crecimiento de estos tumores, cuando están localizados en el intestino (por ejemplo, apéndice, intestino delgado y colon).

Antes de aplicar Sandostatin® LAR®

Siga todas las instrucciones que le indique su médico. Podrían diferir de la información general contenida en este prospecto.

Lea la siguiente explicación antes de utilizar Sandostatin® LAR®.

No use Sandostatin® LAR®

J.F.

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

- Si usted es alérgico al principio activo "octreotida" o a algún otro componente

Cuidados especiales con Sandostatin® LAR®

- Informe a su médico si está tomando otros medicamentos para el control de la presión arterial (β bloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio) o medicamentos para controlar el equilibrio hidroelectrolítico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis.
- Si usted sabe que tiene cálculos biliares, o los ha padecido en el pasado, coménteselo a su médico ya que el uso prolongado de Sandostatin® LAR® puede promover la formación de cálculos biliares. Es posible que su médico le prescriba pruebas periódicas de la vesícula biliar.
- Coméntele a su médico si usted sabe que es diabético, ya que Sandostatin® LAR® puede afectar los niveles de azúcar en la sangre. Si usted es diabético, deberá controlar regularmente los valores de azúcar en sangre.
- Si tiene antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, su médico vigilará periódicamente su concentración.
- Si usted recibe tratamiento con Sandostatin® LAR® a largo plazo, su médico puede tener que evaluar periódicamente el funcionamiento de su glándula tiroides

Sandostatin® LAR® y los niños

Existe muy poca experiencia en el uso de Sandostatin® LAR® en niños.

Sandostatin® LAR® y las personas mayores

La experiencia indica que no deben tomarse precauciones especiales cuando se administra Sandostatin® LAR® a pacientes de 65 años y mayores.

Embarazo y lactancia

Sandostatin® LAR® solo debe usarse durante el embarazo si es claramente necesario hacerlo.

Informe a su médico si está embarazada o si desea quedar embarazada.

Su médico analizará con usted el riesgo potencial de recibir Sandostatin® LAR® durante el embarazo.

Se desconoce si Sandostatin® LAR® pasa a la leche materna. No se cuenta con experiencia con Sandostatin® LAR® en mujeres en período de lactancia.

Debe evitar amamantar a su bebé mientras recibe tratamiento con Sandostatin® LAR®.

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.

Manejo de vehículos y uso de máquinas

No hay información de los efectos de Sandostatin® LAR® sobre la habilidad de conducir vehículos y utilizar máquinas.

Administración de otros medicamentos

Informe a su médico si usted está tomando o ha estado tomando recientemente algún medicamento. Esto también se refiere a cualquier medicamento adquirido sin receta.

V.F.

Generalmente usted puede seguir tomando otras medicinas mientras utiliza Sandostatin® LAR®. Sin embargo, algunos medicamentos se ven afectados por Sandostatin® LAR®, este es el caso de cimetidina, ciclosporina, bromocriptina, quinidina y terfenadina.

Si está tomando un medicamento para controlar la presión arterial (p. ej., un betabloqueante 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 fuera diabético, su médico deberá ajustar su tratamiento antidiabético.

Forma de utilizar Sandostatin® LAR®

Sandostatin® LAR® sólo puede ser administrado por inyección intraglútea profunda. El lugar de las inyecciones intraglúteas repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo derecho y el izquierdo. La dosis inicial es por lo general de 20 mg, la administración se repite cada 4 semanas. Después de los primeros 3 meses de tratamiento con Sandostatin® LAR®, su médico reevaluará su tratamiento. Esto puede involucrar la medición de los niveles de la hormona de crecimiento u otras hormonas en la sangre.

Dependiendo de estos resultados y de cómo usted se sienta, la dosis de Sandostatin® LAR® puede no necesitar ser modificada. Si el tratamiento no es totalmente efectivo, puede ser incrementada a 30 mg. Si usted recibió Sandostatin® LAR® para el tratamiento de la acromegalia, la dosis puede ser incrementada a 40 mg, si es necesario.

Una vez que se haya encontrado la dosis efectiva para usted, su médico querrá reevaluar su tratamiento cada 6 meses.

Si usted ha sido tratado con anterioridad satisfactoriamente con Sandostatin® subcutáneo, usted podrá iniciar de inmediato el tratamiento con Sandostatin® LAR®, tal como se describió más arriba. Si usted no ha sido tratado previamente con Sandostatin®, entonces conviene iniciar el tratamiento por un corto período de tratamiento subcutáneo para observar si responde, antes de cambiar a Sandostatin® LAR®.

Dependiendo del problema particular por el cual usted está recibiendo Sandostatin® LAR®, es posible que necesite seguir recibiendo Sandostatin® subcutáneo durante 2 semanas después de la primera aplicación de Sandostatin® LAR®.

Si usted recibe Sandostatin® LAR® para el tratamiento de tumores neuroendocrinos localizados en el intestino, la dosis usual es 30 mg en intervalos de 4 semanas. Su médico decidirá cuánto tiempo debe ser tratado con Sandostatin® LAR®.

Información para el profesional de la salud

Instrucciones para la administración de Sandostatin® LAR® como una inyección intramuscular son provistas al final de este prospecto.

Si usted aplica más Sandostatin® LAR® de lo debido

No hay riesgo de vida por una sobredosificación de Sandostatin® LAR®. Los síntomas de una sobredosis son: latidos cardíacos irregulares, presión arterial baja, paro cardíaco, hipoxia cerebral, tuforadas (oleadas de calor), orina frecuente, cansancio, depresión, ansiedad y pérdida de concentración. Siempre que piense que ha recibido una sobredosis consulte a su médico.


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 o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

¿Qué sucede si usted olvida administrarse una dosis?

Si Ud. olvida darse la inyección, se recomienda que se la administre tan pronto como lo recuerde, para luego continuar como de costumbre. No habrá mayores inconvenientes si una dosis se atrasa unos pocos días, pero Ud. podrá sentir la reaparición de algunos síntomas hasta volver al esquema normal.

Posibles efectos adversos

Al igual que con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Sandostatin® LAR® pueden experimentar efectos adversos, más no en todos los pacientes. Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes:

Algunos efectos adversos podrían ser graves y necesitar atención médica inmediata

Algunos son muy frecuentes (estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes):

- Piedras en la vesícula (cálculos biliares) que provocan dolor de espalda repentino.
- Aumento del azúcar en la sangre (hiperglucemia).

Algunos son frecuentes (afectan entre 1 y 10 cada 100 pacientes):

- Disminución de la función de la glándula tiroides (hipotiroidismo) que puede causar cambios en las pulsaciones por minuto, apetito o peso, cansancio, sensación de frío o transpiración en el cuello.
- Cambios en los estudios de la función tiroidea.
- Inflamación de la vesícula (colecistitis).
- Baja de azúcar en la sangre (hipoglucemia).
- Alteraciones en la tolerancia a la glucosa.
- Disminución de las pulsaciones cardíacas (bradicardia).

Algunos son infrecuentes (estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 cada 1000 pacientes):

- Sed, orina oscura, baja salida de orina, piel seca.
- Aumento de las pulsaciones cardíacas (taquicardia).

Otros efectos adversos serios

Si usted padece alguno de los siguientes, avise a su médico.

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad, incluyendo ronchas en la piel (rash cutáneo).
- Alguna reacción alérgica (anafilaxia que causa dificultad para respirar o mareo).
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Inflamación del hígado (hepatitis); los síntomas pueden incluir color amarillo de la piel y los ojos (ictericia), náuseas, vómito, pérdida de apetito, malestar general, picazón (prurito), orinas claras.
- Latidos cardíacos irregulares (arritmia).

v.f.

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

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son habitualmente moderados y tienden a desaparecer a medida que progresa el tratamiento.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 cada 10 pacientes):

- Diarrea.
- Dolor abdominal.
- Náuseas.
- Constipación.
- Flatulencias.
- Dolor de cabeza.
- Dolor local en el sitio de inyección.

Algunos efectos adversos son frecuentes (estos efectos adversos pueden afectar entre 1 y 10 cada 100 pacientes):

- Malestar estomacal después de comer (dispepsia).
- Vómitos.
- Sensación de estómago lleno.
- Heces grasas (materia fecal grasa).
- Heces blandas.
- Decoloración de las heces.
- Pérdida de apetito.
- Mareos.
- Pérdida de pelo.
- Respiración corta.
- Alteraciones en las pruebas de función hepática.
- Debilidad (astenia)

Si usted experimenta algún efecto adverso no mencionado en esta lista, avise a su médico o farmacéutico.

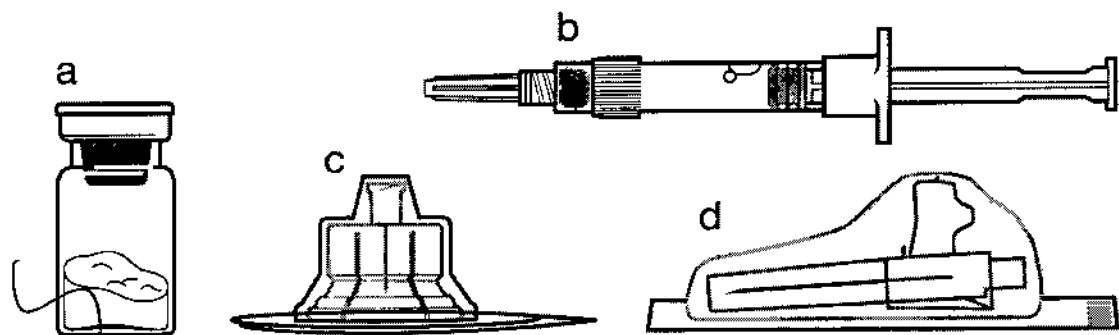
Instrucciones de uso y manipulación

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).

V.F.

- c Un adaptador para el vial (para la reconstitución del producto).
- d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad.

Hay 3 acciones críticas en la reconstitución de Sandostatin® LAR®. No seguirlos puede resultar en una falla en administrar el producto apropiadamente. - El kit de inyección debe alcanzar temperatura ambiente. Remover el kit de inyección de la heladera y dejar que el kit llegue a temperatura ambiente por un tiempo mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero no exceder las 24 horas.

- Después de agregar la solución del diluyente, asegurar que el polvo se encuentre totalmente saturado dejando el vial quieto por 5 minutos.
- Luego de la saturación, agitar el vial moderadamente en dirección horizontal por un tiempo mínimo de 30 segundos hasta que se forme una suspensión uniforme. La suspensión de Sandostatin® LAR® debe ser solamente preparada inmediatamente antes de la administración.

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

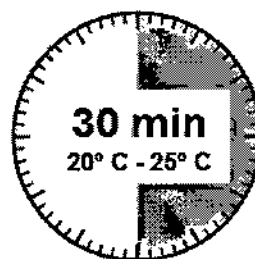
La suspensión de Sandostatin® LAR® deberá prepararse inmediatamente antes de la inyección.

Solo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin® LAR®.

Etapa 1

Saque del refrigerador el kit de inyección de Sandostatin® LAR®.

Atención: es esencial comenzar el proceso de reconstitución sólo después de que el Kit de inyección alcanza temperatura ambiente. Deje el kit quieto a temperatura ambiente por un tiempo mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución pero no exceda las 24 horas.

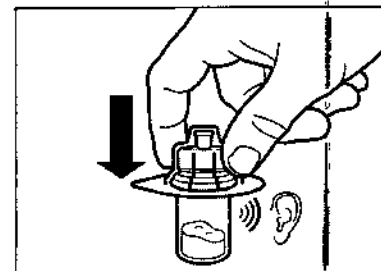


Etapa 2

Remueva la tapa plástica del vial y limpie el tabique de goma del vial con un hisopo embebido en alcohol.

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

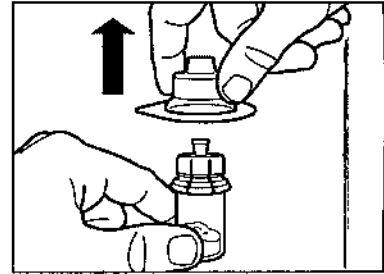
Coloque el adaptador sobre la boca del vial sosteniéndolo por su soporte y presiónelo a fondo hasta encajarlo en el vial (lo que quedará confirmado por un 'clic' audible).



9 6 4 5

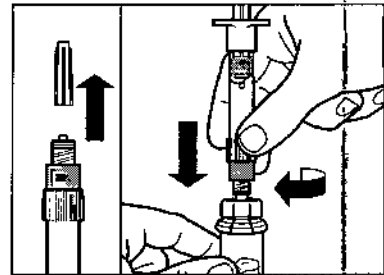


Levante el soporte del adaptador con un movimiento vertical.

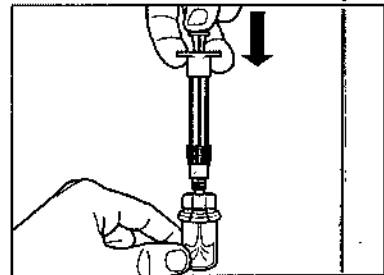


Etapa 3

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



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

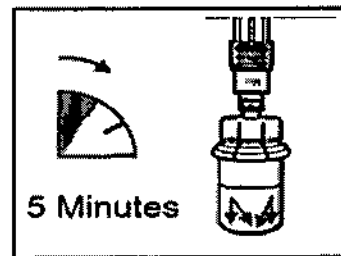


Etapa 4

Atención: es esencial dejar reposar el vial por 5 minutos para asegurar que el diluyente haya completamente saturado el polvo.

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

En esta etapa prepare el paciente para la inyección.

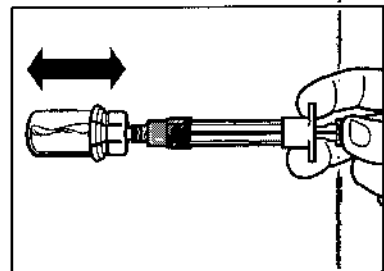


Etapa 5

Al terminar la saturación, vuelva a asegurarse que el embolo esté presionado hasta el fondo.

Atención: Mantenga el émbolo presionado y agite el vial moderadamente en sentido horizontal por un mínimo de 30 segundos.

El polvo debe estar completamente suspendido en el vehículo (suspensión lechosa homogénea). En caso contrario, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.



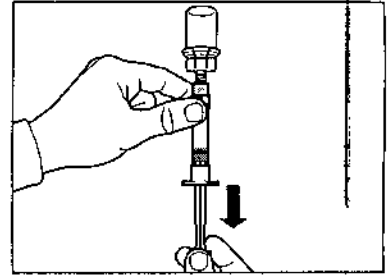
V.F.

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

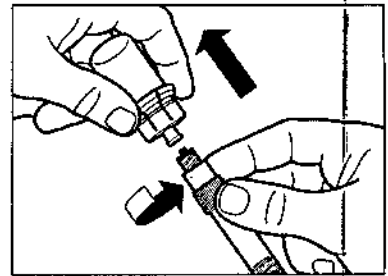
Etapa 6

Prepare el lugar de inyección con un algodón embebido en alcohol.

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

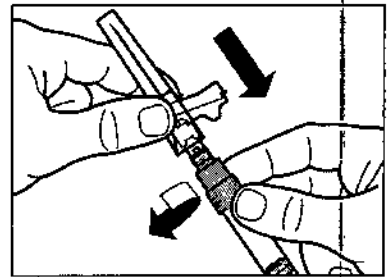


Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.

**Etapa 7**

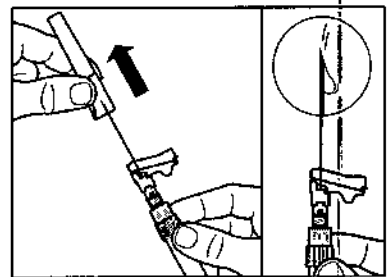
Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.

Agite suavemente la jeringa para asegurar una suspensión lechosa uniforme.



Quite el capuchón protector de la aguja.

Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas visibles y expúlselas de la jeringuilla. Verifique que el lugar de inyección no se haya contaminado.



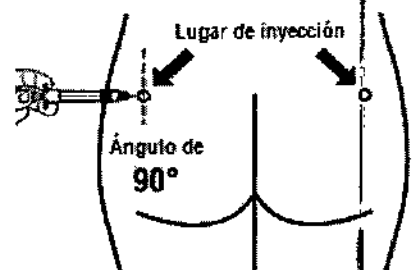
Proceda inmediatamente a la etapa 8 para su administración al paciente. Cualquier retraso puede dar lugar a la sedimentación.

Etapa 8

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

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

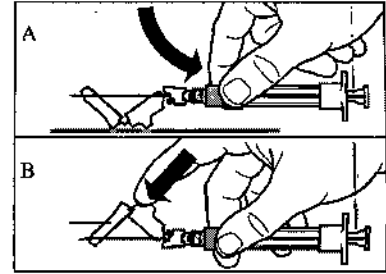
Tire lentamente del émbolo hacia afuera para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, (reposicionar si un vaso sanguíneo ha sido perforado). Apriete el émbolo con presión constante hasta que la jeringa esté vacía. Retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad como se indica en la Etapa 9.



Etapa 9

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

- Presione la bisagra del dispositivo de seguridad contra una superficie dura (p. ej., contra una mesa), (Figura A).
- Presione la bisagra del dispositivo de seguridad con el dedo (Figura B).



Un 'clic' audible confirmará la activación adecuada. Deseche de inmediato la jeringa dentro del recipiente para objetos punzantes.

**Como conservar Sandostatin® LAR®**

Conservar refrigerado entre 2° y 8°C. Proteger de la luz.

Sandostatin® LAR® puede conservarse a temperatura inferior a 25°C el día que se va a administrar. La suspensión debe prepararse inmediatamente antes de la inyección intramuscular.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Sandostatin® LAR® 20 mg: envase con 1 frasco-ampolla que contiene polvo para suspensión inyectable, 1 jeringa prellenada que contiene el diluyente, 1 aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad y 1 adaptador.

Sandostatin® LAR® 30 mg: envase con 1 frasco-ampolla que contiene polvo para suspensión inyectable, 1 jeringa prellenada que contiene el diluyente, 1 aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad y 1 adaptador.

**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:

Elaborador de las microesferas a granel: Sandoz GmbH - Langkampfen, Austria. Industria Austríaca.

Elaborador del disolvente: Abbott Biologicals BV - Olst, Países Bajos. Industria Holandesa.

Ensamblado del equipo de inyección: B. Braun Melsungen AG - Melsungen, Alemania. Industria Alemana.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 03/05/2016

Tracking Number: NA

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado