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

DISPOSICIÓN N° 2931

BUENOS AIRES, 17 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018228-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos, cambio de excipientes y nueva presentación de venta para el producto SANDOSTATIN LAR / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 10 mg/2 ml; 20 mg/2 ml; 30 mg/2 ml, 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 Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposiciones Nros.: 853/89 y 855/89 de la ex-Subsecretaría de Regulación y Control, sobre autorización automática para cambio de excipientes y nueva presentación de venta, respectivamente.

Que a fojas 447, 475 y 486 obran los informes técnicos favorables de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

DISPOSICIÓN N° 2931

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 374 a 445, y de rótulos de fojas 368 a 373, desglosando de fojas 368 a 369 y 374 a 397, para la Especialidad Medicinal denominada SANDOSTATIN LAR / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 10 mg/2 ml; 20 mg/2 ml; 30 mg/2 ml, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal mencionada en el Artículo anterior, la nueva presentación de envases conteniendo: 1 frasco ampolla, 1 adaptador para vial, 1 jeringa prellenada, 1 aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad, además de las aprobadas anteriormente.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma ya mencionada propietaria de la Especialidad Medicinal SANDOSTATIN LAR / OCTREOTIDA, forma

farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE, 10 mg/2 ml; 20 mg/2 ml; 30 mg/2 ml, a cambiar los excipientes del producto antes mencionado que en lo sucesivo serán: Cada frasco ampolla contiene: Octreotida 10 mg: Octreotida 10 mg, Poli (DL-Lactido-coglicolido) 188,80 mg, Manitol 41 mg. Cada jeringa prellenada contiene: Carboximetilcelulosa 14 mg, Manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg, Agua para inyectables c.s.p. 2 ml. Cada frasco ampolla contiene: Octreotida 20 mg: Octreotida 20 mg, Poli (DL-Lactido-coglicolido) 377,60 mg, Manitol 81,90 mg. Cada jeringa prellenada contiene: Carboximetilcelulosa 14 mg, Manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg, Agua para inyectables c.s.p. 2 ml. Cada Frasco ampolla contiene: Octreotida 30 mg: Octreotida 30 mg, Poli (DL-Lactido-coglicolido) 566,40 mg, Manitol 122,90 mg. Cada jeringa prellenada contiene: Carboximetilcelulosa 14 mg, Manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg, Agua para inyectables c.s.p. 2 ml.

ARTICULO 4º. - 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 5º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al

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

DISPOSICIÓN Nº 2931

Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-018228-12-8

DISPOSICIÓN Nº 2931

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

2931

A.N.M.A.T. FOLIO 368 ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

SANDOSTATIN® LAR®
OCTREOTIDA

Suspensión inyectable
Venta bajo receta

FORMULA
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): .....10 mg.
Excipientes: poli(DL-láctido-coglicólido)188.80 mg; manitol estéril 41 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): .....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.

Posología: según prescripción médica

Conservación: Sandostatin® LAR® debe ser conservado entre 2° y 8°C (en la heladera). Conservar el vial en la caja externa para protegerlo 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.

Lote N°: **Vencimiento:**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 39.172

®Marca registrada

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

ORIGINAL

2931

A.N.M.A.T. FOLIO 367 MESA DE ENTRADAS

Elaborado en:

Microesferas a granel: Sandoz GmbH: Langkampfen, Austria., Disolvente: Abbott Biologicals BV, Olst, Países bajos.,Equipo de inyección: Melsungen, Alemania

Presentaciones:

Sandostatin® LAR 10 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 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.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.
® Marca registrada.

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

2931
ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 329 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
Novartis

Sandostatin® LAR®
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): .....10 mg.
Excipientes: poli(DL-láctido-coglicólido)188.80 mg; manitol estéril 41 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): .....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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 375 MESA DE ENTRADAS

Indicaciones

Tratamiento de pacientes con **acromegalia**:

- que han adquirido un control adecuado en el tratamiento subcutáneo con Sandostatin®.
- 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 gastro-entero-pancreáticos funcionales,** cuyos síntomas están adecuadamente controlados con un tratamiento de Sandostatin® s.c.

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- VIPomas
- 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 tirotrofina (hormona estimulante de tiroides: TSH) estimulada por la hormona liberadora de tirotrofina (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).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 376 MESA DE ENTRADAS

En los **pacientes acromegálicos**, la nueva formulación de octreotida Sandostatin® LAR®, que puede administrarse con intervalos de 4 semanas, proporciona concentraciones séricas constantes y terapéuticas de octreotida que disminuyen la GH y normalizan las concentraciones séricas de IGF-1 en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, Sandostatin® LAR® reduce notablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, tales como cefaleas, transpiración, parestesias, fatiga, osteoartralgias y síndrome del túnel carpiano.
En pacientes acromegálicos con adenoma pituitario secretor de GH, sin tratamiento previo, el tratamiento con Sandostatin® LAR® resultó en una reducción del volumen tumoral de más del 20% en una proporción significativa (50%) de los pacientes.
En los **pacientes con tumores funcionales del sistema endócrino gastro-entero-pancreático,** el tratamiento con Sandostatin® LAR® proporciona un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. El efecto de octreotida en los diferentes tipos de tumores gastro-entero-pancreáticos es el siguiente:

Tumores carcinoides:
La administración de octreotida puede provocar una mejoría de los síntomas, particularmente de sofocos y diarrea. En algunos casos, ello va acompañado de una caída en las concentraciones de serotonina plasmática y de una excreción urinaria reducida del ácido 5-hidroxiindolacético.

VIPomas:
La característica bioquímica de estos tumores es la hiperproducción de péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida conlleva un alivio de la severa 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.: hipopotasemia, con lo que se puede interrumpir la administración de líquidos por vía entérica y parenteral y el suplemento 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 octreotida provoca en la mayoría de los casos una mejoría sustancial del exantema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de octreotida 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 hipoglucemiantes orales. La octreotida produce una mejoría de la diarrea y por lo tanto, aumento de peso, en los pacientes afectados. Aún cuando la administración de octreotida produce a menudo una reducción inmediata de los niveles plasmáticos de glucagon, esta disminución no suele mantenerse durante un período de administración prolongado a pesar de una continua mejoría sintomática.

Gastrinomas / síndrome de Zollinger-Ellison:
Aún cuando el tratamiento con inhibidores de la bomba protónica o agentes bloqueantes de los receptores H_2 mejora la ulceración péptica recurrente que resulta de una hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina en forma crónica, dicho tratamiento puede ser incompleto. La diarrea también puede ser un síntoma predominante, no aliviado en todos los pacientes, por este tratamiento. La

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

A.N.M.A.T. FOLIO 327 MESA DE ENTRADAS

octreotida sola o en combinación con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores H_2, puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, inclusive la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas debidos posiblemente a la producción de péptidos por el tumor, p. ej.: rubor. En algunos pacientes caen los niveles plasmáticos de gastrina.

Insulinomas:
La administración de la octreotida produce una caída de la insulina inmunorreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, la octreotida puede ser útil para restablecer y mantener la normoglucemia preoperatoriamente. En pacientes con tumores benignos o malignos inoperables, se puede mejorar el control glucémico aún 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. La octreotida 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.

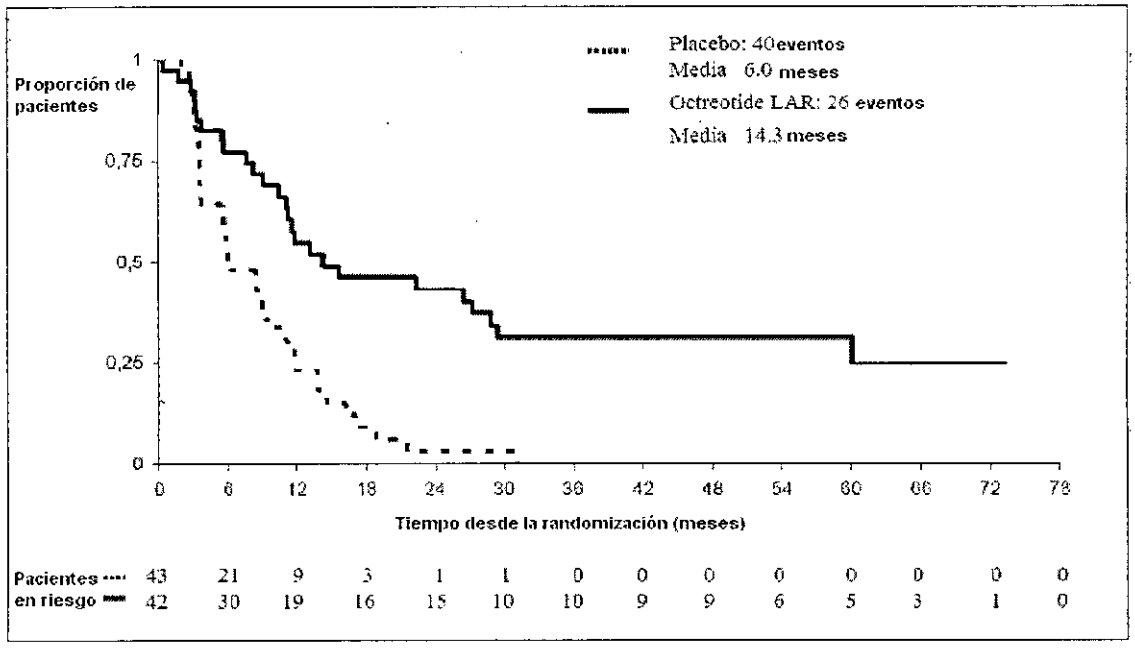
Tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida de tumor primario:
Un estudio Fase III, randomizado, doble ciego placebo-controlado (PROMID) demostró que Sandostatin® LAR® inhibe el crecimiento de tumores en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados en el intestino 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 excluyo un primario dentro del páncreas, pecho u otro sitio.
El objetivo primario fue el tiempo a progresión del tumor o muerte relacionada al tumor (MRT).
En la población de análisis con intención de Tratamiento (ITT) (todos los pacientes randomizados) 26 y 41 progresiones o muertes relacionadas al tumor fueron vistas en los grupos Sandostatin® LAR® y placebo, respectivamente (HR = 0.32; 95%IC, 0.19 a 0.55; valor de P = 0.000015).
En la población de análisis conservador ITT en los cuales 3 pacientes fueron censurados en randomización, 26 y 40 progresiones o muertes relacionadas con tumores fueron observadas en los grupos Sandostatin® LAR® y placebo, respectivamente (HR= 0.34; 95%IC, 0.20 a 0.59; valor-p = 0.000072; Fig 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 6.0 meses (95% IC, 3.7 a 9.4 meses) en el grupo placebo.
En la población Per-Protocolo (PP) en el cual pacientes adicionales fueron censurados al final de la terapia en estudio, la progresión de tumor o muerte relacionada a tumor fue observada en 19 y 38 pacientes que recibieron Sandostatin®

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

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

LAR® y placebo, respectivamente (HR= 0.24; 95%IC, 0.13 a 0.45: valor-p = 0.0000036).

Figura 1 Estimado Kaplan-Meier de MRT comparando Sandostatin® LAR con placebo (población ITT conservativa)



Análisis Log rank por actividad funcional: p= 0.000072, HR= 0.34 [95%-IC:0.20-0.59]

Tabla 1 Resultados TTP por población de análisis

	Eventos TTP				HR [95%IC] Valor-p*
	Sandostatin® LAR®	Placebo	Sandostatin® LAR®	Placebo	
ITT	26	41	NR	NR	0.32 [95% IC, 0.19 a 0.55] p= 0.000015
clTT	26	40	14.3 [95%IC,11.0 a 28.8]	6.0 [95%IC,3.7 a 9.4]	0.34 [95% IC, 0.20 a 0.59] p= 0.000072
PP	19	38	NR	NR	0.24 [95% IC, 0.13 a 0.45] p= 0.000036

NR= no reportado, HR= hazard radio; TTP= tiempo a progresión del tumor; ITT= intención de tratar; clITT= análisis conservador ITT ; PP= por-protocolo
*Análisis Log rank estratificado por actividad funcional

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

A.N.M.A.T. FOLIO 37 ENTRADA DE ENTRADAS

El efecto del tratamiento fue similar en pacientes funcionalmente activos (HR= 0.23; 95% IC, 0.09 a 0.57) y tumores inactivos (HR= 0.25; 95% IC, 0.10 a 0.59).
Después de 6 meses de tratamiento, la enfermedad estable fue observada en el 66% de los pacientes en el grupo Sandostatin® LAR® y 37% en los pacientes en el grupo placebo.
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 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, descriptas 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.

Novartis Argentina S.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 380 MESA DE ENTRADAS

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad aguda tras dosis únicas

Los estudios de toxicidad tras dosis únicas de octreotida en ratones revelaron que la dosis letal 50 era de 72 mg/kg por vía endovenosa y de 470 mg/kg por vía subcutánea. El valor de dosis letal 50 agudo endovenoso en ratas fue determinado en 18 mg/kg. El acetato de octreotida fue bien tolerado en perros que recibieron hasta 1 mg/kg de peso en bolo endovenoso.

Toxicidad a dosis repetidas

En 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 semanas, con necropsia a las 26 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. Después de una única inyección i.m. de Sandostatin® LAR® en ratas y conejos, la biodegradación de las microesferas fue completa en ambas especies, al día 75 de la inyección.

Mutagénesis

Cuando se investigaron octreotida o sus metabolitos *in vitro* no presentaron potencial mutagénico en sistemas validados de células bacterianas y mamíferas. Se observaron cambios cromosómicos con mayor frecuencia *in vitro* 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 *in vitro*. 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 espermas. Las microesferas carecían de potencial mutagénico cuando se los ensayó en un ensayo validado bacteriano *in vitro*.

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 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 98 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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 381 MESA DE ENTRADAS

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

Los estudios de fecundidad y los estudios prenatales, perinatales y postnatales en ratas hembras no revelaron efectos adversos en la función reproductora ni en el desarrollo de las crías al administrar dosis subcutáneas diarias de hasta 1 mg/kg. Se observó un cierto retraso del crecimiento fisiológico de las crías, de carácter pasajero y atribuible a la inhibición de la hormona de crecimiento, por la excesiva actividad farmacodinámica.

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

En pacientes adecuadamente controlados con Sandostatin® s.c., se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 20 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas durante 3 meses. 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.

Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han desaparecido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, la dosis de Sandostatin® LAR® puede reducirse a 10 mg cada 4 semanas. En este grupo de pacientes, no obstante, se recomienda vigilar estrechamente las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como los signos y síntomas clínicos, durante el tratamiento con dosis bajas de Sandostatin® LAR®.

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

En los pacientes en los que la cirugía o la radioterapia son inadecuados o ineficaces, así como durante el período de espera hasta que la radioterapia sea plenamente eficaz, se recomienda un breve período de tratamiento con Sandostatin® s.c. para evaluar la respuesta y la tolerabilidad sistémica de la octreotida antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin® LAR® en la forma anteriormente descripta.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 382 MESA DE ENTRADA

Tumores endócrinos gastro- entero-pancreáticos

Para los pacientes en quienes los síntomas están adecuadamente controlados con Sandostatin® s.c., se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 20 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas. El tratamiento con Sandostatin® s.c. deberá continuarse a la dosis anteriormente eficaz durante dos semanas después de la primera inyección de Sandostatin® LAR®.

Para los pacientes no previamente tratados con Sandostatin® s.c., se recomienda iniciar el tratamiento con una administración de Sandostatin® s.c. a una dosis de 0.1 mg tres veces al día durante un breve período (aprox. 2 semanas) para evaluar la respuesta y la tolerabilidad sistémica de octreotida antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin® LAR® de la forma anteriormente indicada.

Para los pacientes en los que los marcadores biológicos y los síntomas están bien controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede ser reducida a 10 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas.

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 frecuentes de bradicardia, 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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 383 LEGALIZADAS

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, glucagon e 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.

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 B_{12} y resultados anormales del test de Schilling. En los pacientes con antecedentes de carencia de vitamina B_{12}, se recomienda vigilar las concentraciones de esta vitamina.

Precauciones

General

Como los tumores hipofisiarios 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.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 384 MESA DE ENTRADAS

Interacciones

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 en animales no indican efectos adversos directos o indirectos en la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal, aparte de un cierto grado de retraso transitorio del crecimiento fisiológico (ver "Datos de toxicidad preclínica").

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®.

Empleo en pediatría

Existe experiencia limitada sobre el uso de Sandostatin® LAR® en pediatría.

Empleo en pacientes de edad avanzada

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.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 385 MESA DE ENTRADAS

Empleo en pacientes con 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.

Empleo en pacientes con 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

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 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 2 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 386 MESA DE ENTRADAS

Estas reacciones adversas causadas por la droga se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: *muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); infrecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥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 2: 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	
Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, constipación, flatulencia.
Frecuentes:	Dispepsia, vómito, meteorismo, 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, anorexia.
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:	Dolor localizado en el sitio de la inyección.
Estudios clínicos	
Frecuentes:	Niveles de transaminasas elevados.

Experiencia Post-Marketing

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 3, constituyen reportes espontáneos y no siempre es posible establecer fehacientemente su frecuencia o una relación de causa y efecto con la exposición a la droga.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 387 MESA DE ENTRADAS

Tabla 3: Reacciones adversas según reportes espontáneos

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

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Este prospecto le dará una información útil acerca de su medicamento.
Por favor léalo cuidadosamente antes de comenzar el tratamiento con Sandostatin® LAR®.
Si tuviera alguna pregunta adicional o tiene dudas con respecto a su uso, consulte a su médico.
Recuerde que este medicamento ha sido recetado para usted. No se lo dé nunca a otras personas. No lo utilice para otra enfermedad.
Guarde este prospecto. Podría ser que usted necesite volver a leerlo.
Si alguno de los efectos adversos fuera severo, o si nota algún síntoma que no se encuentre en este listado, informe a su médico.

Sandostatin® LAR® frascos – ampolla de 10 mg, 20 mg y 30 mg

Sandostatin® LAR® es una inyección de depósito de acción prolongada.

Sandostatin® LAR® contiene el principio activo octreotida (en forma de acetato de octreotida) en polvo (microesferas) para suspensión inyectable. El polvo también incluye algunos excipientes: poli (DL-láctido-co-glicólido) y manitol.
Antes de poder utilizarse, debe suspenderse el polvo en un líquido especial (el vehículo), aquí adjunto. Este líquido consta de carboximetilcelulosa sódica, 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".

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

A.N.M.A.T. FOLIO 388 MESA DE ENTRADAS

Sandostatin® LAR® se acondiciona en un estuche que contiene:
- un vial con 10, 20 o 30 mg de octreotida
- una jeringa prellenada con 2,5 ml de un líquido para suspender el polvo.
- 2 agujas [40 mm (1,5 pulgadas), calibre 19].

¿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 del 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 y el 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.
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 ademona.

Sandostatin® LAR® se utiliza para tratar la acromegalia:

- cuando el tratamiento con otra forma de Sandostatin® (que se administra todos los días en forma subcutánea) ha demostrado ser satisfactorio, el cambio a Sandostatin® LAR® implica que las inyecciones serán menos frecuentes.
- 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 pueden ser causadas 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. Este tratamiento esta indicado en personas que han respondido bien al tratamiento con Sandostatin® subcutáneo.

Los tumores neuroendocrinos son raros, los cuales 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).

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

A.N.M.A.T. FOLIO 389 MESA DE ENTRADAS

Antes de usar Sandostatin® LAR®

- Siga todas las instrucciones que le indique su médico. Podrían diferir de la información contenida en este prospecto.
- Lea la siguiente explicación antes de utilizar Sandostatin® LAR®

No use Sandostatin® LAR®

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

Cuidados especiales con Sandostatin® LAR®

- Informe a su médico si está tomando otros medicamentos para el control de la presión arterial (betabloqueadores 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 B_{12}, 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 tiroidea.

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

El uso de Sandostatin® LAR® durante el embarazo se reducirá a los casos donde es claramente necesario.
Indique a su médico si está embarazada, cree estarlo o desea estarlo.
Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deberán usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.

Lactancia

No se conoce si Sandostatin® LAR® pasa a la leche materna. No existe experiencia en el uso de Sandostatin® LAR® en mujeres que están amamantando. Usted no deberá amamantar a su niño mientras este en tratamiento con Sandostatin® LAR®.

Manejo de vehículos y uso de máquinas

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 330 MESA DE ENTRADAS

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.

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 y bromocriptina.
Si usted fuera diabético, su médico deberá ajustar su tratamiento antidiabético.

¿Cómo 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. La dosis administrada con cada inyección puede ser disminuida a 10 mg o, si el tratamiento no es totalmente efectivo, puede ser incrementado 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® s.c., 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 con 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® s.c. 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 cuanto 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.

¿Qué sucede si se produce una sobredosis?
No hay riesgo de vida por una sobredosis de Sandostatin® LAR®. Los síntomas de una sobredosis son: 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

A.N.M.A.T. FOLIO 391 MESA DE ENTRADAS

¿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 indeseables

Al igual que todos los medicamentos, Sandostatin® LAR® puede dar lugar a efectos adversos, mas 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: (afectan 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 (afecta 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 (menos de 1 cada 100 pero más de 1 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).

Otros efectos adversos:

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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 332 MESA DE ENTRADAS

Algunos son muy comunes (afectan más de 1 cada 10 pacientes):

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

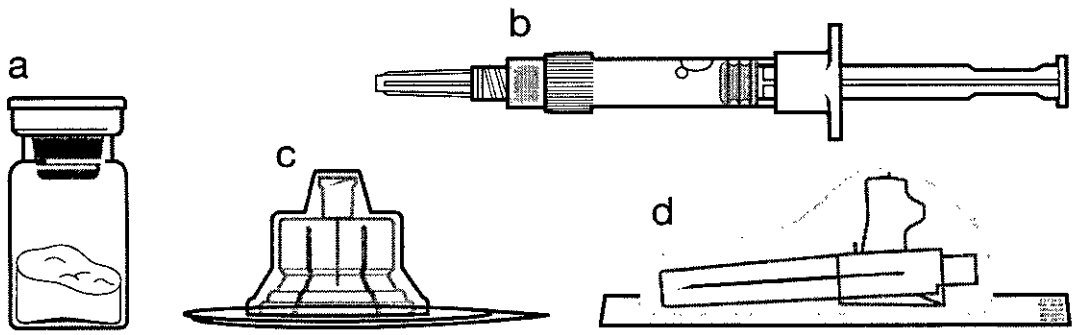
Algunos son comunes (afectan entre 1 y 10 cada 100 pacientes):

- 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.

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



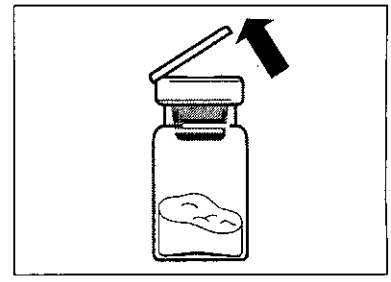
a Un vial de Sandostatin® LAR® (polvo)
b Una jeringa precargada de vehículo (para la reconstitución del producto)
c Un adaptador para el vial (para la reconstitución del producto)
d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad de calibre 20 x 3,88 cm

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

A.N.M.A.T. FOLIO 383 MESA DE ENTRADAS

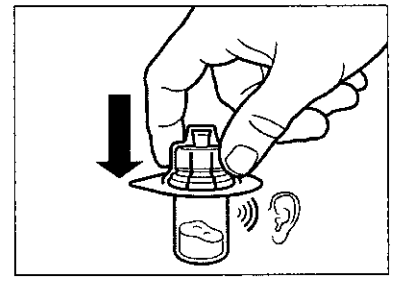
Siga escrupulosamente las instrucciones que se indican a continuación para garantizar la reconstitución adecuada de Sandostatin® LAR® antes de la inyección intraglútea profunda.
La suspensión de Sandostatin® LAR® deberá prepararse inmediatamente antes de la inyección.
Solo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin® LAR®.

Etapa 1

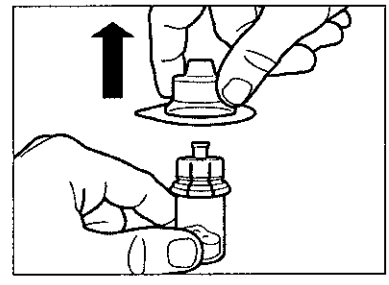


Saque del refrigerador el kit de inyección de Sandostatin® LAR® y déjelo aclimatar a temperatura ambiente. La aclimatación puede tardar entre 30 y 60 minutos, pero no debe prolongarse más de 24 horas.
Lávese las manos con agua caliente y jabón. Coloque el kit sobre una superficie limpia y plana. Quite la película protectora de la bandeja que contiene el kit de inyección. Extraiga el vial de Sandostatin® LAR® (polvo) y retire el disco que lo recubre.

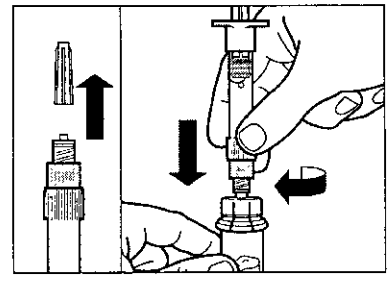
Etapa 2



Desinfecte el tabique de goma del vial con un hisopo embebido en alcohol.
Nota: No toque con los dedos el tabique de goma limpio. Quite la película protectora del soporte del adaptador. NO separe el adaptador de su soporte.
Coloque el adaptador sobre la boca del vial sosteniéndolo por su soporte y presiónelo a fondo hasta encajarlo en el vial (lo que quedará confirmado por un 'clic' audible).
Separe verticalmente el soporte del adaptador.

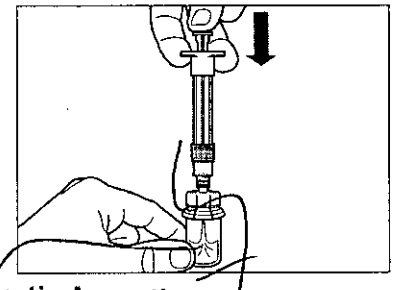


Etapa 3



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

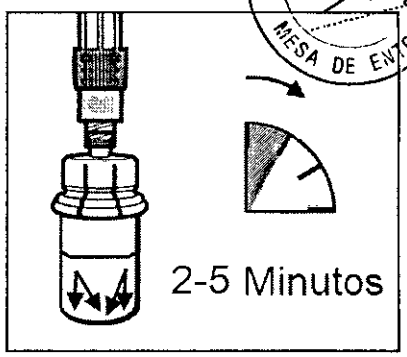
Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el vehículo de la jeringa al vial.



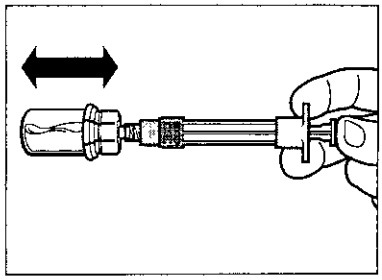
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 394 MESA DE ENTRADAS

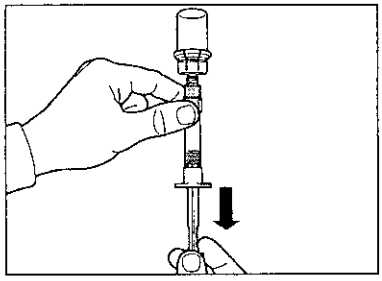
Etapa 4
Deje reposar el vial (entre 2 y 5 minutos) hasta que el vehículo haya humedecido el polvo. Mientras tanto, prepare al paciente para la inyección.
Nota: El émbolo puede ascender debido a un ligero exceso de presión interna en el vial, pero ello es normal.



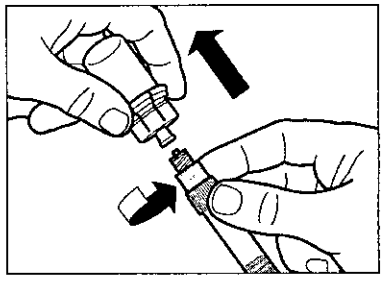
Etapa 5
Al terminar la humectación, vuelva a presionar el émbolo a fondo.
Mantenga el émbolo presionado y agite el vial moderadamente en sentido horizontal unos 30 segundos.
Controle visualmente que el polvo esté completamente suspendido en el vehículo (suspensión lechosa homogénea). En caso contrario, vuelva a agitar otros 30 segundos.



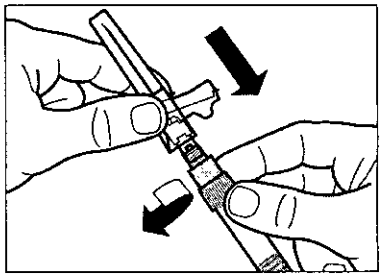
Etapa 6
Invierta la jeringa y el vial, tire del émbolo hacia afuera lentamente y trasvase todo el contenido del vial a la jeringa.



Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.
El producto debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución.

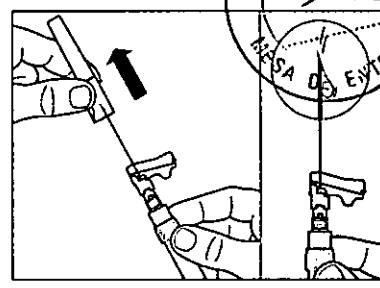


Etapa 7
Enrosque la aguja en la jeringa.

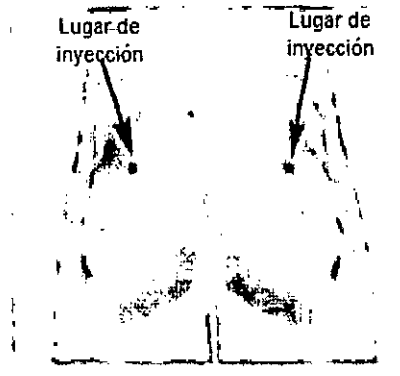


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Quite el capuchón protector de la aguja.
Invierta delicadamente la jeringa para mantener homogénea la suspensión.
Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas visibles y expúlselas de la jeringuilla.
El producto Sandostatin® LAR® reconstituido ahora está listo para ser administrado de inmediato.



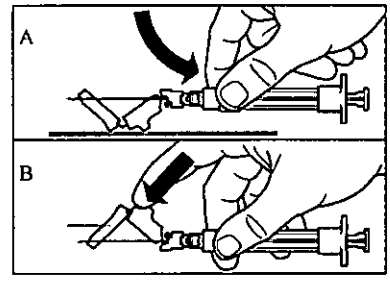
Etapa 8
Sandostatin® LAR® debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, nunca por vía intravenosa.
Desinfecte el lugar de la inyección con un hisopo embebido en alcohol.
Introduzca la aguja a fondo en el glúteo izquierdo o derecho.
Tire lentamente del émbolo hacia afuera para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, de lo contrario cambie la posición de la aguja.
Presione el émbolo de forma lenta y constante para inyectar la dosis entera. Una vez finalizada la inyección, retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad como se indica en la Etapa 9.

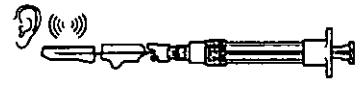


Etapa 9
Active el dispositivo de seguridad utilizando la técnica de una sola mano:

A. resione la bisagra del dispositivo de seguridad contra una superficie rígida (p. ej., contra una mesa),

B. bien presione la bisagra del dispositivo de seguridad con el dedo índice cuidando que todos los dedos queden por detrás de la punta de la aguja.





Un 'clic' audible confirmará la activación adecuada del mecanismo de seguridad.
Deseche de inmediato el vial, la jeringa y la aguja dentro del recipiente para objetos punzantes o en otro recipiente rígido con tapa para desechos.

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®.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 336 MESA DE ENTRADAS

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 10 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 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.

Conservación

Sandostatin® LAR® debe ser conservado entre 2° y 8°C (en la heladera). Conservar el vial en la caja externa para protegerlo 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

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

A.N.M.A.T. FOLIO 352 MESA DE ENTRADAS

Elaborado en:
Microesferas a granel: Sandoz GmbH: Langkampfen, Austria., Disolvente: Abbott Biologicals BV, Olst, Países bajos.,Equipo de inyección: Melsungen, Alemania

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

CDS: 24/02/2012.-

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