



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-121825412-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-121825412-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GASTERINA / OCTREOTIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / OCTREOTIDA 0,1 mg / ml; aprobada por Certificado N° 56.743.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO SAIC propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GASTERINA / OCTREOTIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / OCTREOTIDA 0,1 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-132763224-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.743, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-121825412-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.11.28 06:06:56 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.28 06:06:58 -03:00

**GASTERINA®**  
**Octreotida 0,1 mg/ml**  
Solución inyectable SC / IV

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada ampolla de 1 ml de GASTERINA® 0,1 mg contiene:

Octreotida	0,1 mg
Manitol	45 mg
Ácido láctico	3,4 mg
Bicarbonato de sodio c.s.p.	ajuste de pH 3,9 - 4,5
Agua para inyectables c.s.p.	1 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Inhibición de la hormona del crecimiento y de los péptidos gastrointestinales. Código ATC: H01CB02

**INDICACIONES**

• Control sintomático y reducción de los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento (GH) e IGF-1 en pacientes con acromegalia inadecuadamente controlados por cirugía o radioterapia. El tratamiento con GASTERINA® está asimismo indicado para pacientes acromegálicos no aptos para la cirugía o que no quieren someterse a ella, o en el periodo intermedio hasta que la radioterapia sea plenamente eficaz.

• Alivio de los síntomas asociados con tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos (GEP): -Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide: -VIPomas. -Glucagonomas. -Gastrinomas/Síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente en combinación con inhibidores de la bomba de protones o terapia con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>. -Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y para la terapia de mantenimiento. -GRFomas. GASTERINA® no es un tratamiento antitumoral y no es curativo en estos pacientes.

• Control de diarrea refractaria asociada al SIDA.

• Prevención de las complicaciones tras cirugía pancreática.

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

Acción Farmacológica.

La octreotida es un octapéptido sintético análogo de la somatostatina de origen natural con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción considerablemente prolongada. Inhibe la secreción patológicamente aumentada de la hormona del crecimiento (GH) y de los péptidos y serotonina producidos dentro del sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP). En los animales, la octreotida es un inhibidor más potente de la hormona del crecimiento, glucagón e insulina que la somatostatina, con mayor selectividad para la supresión de la GH y del glucagón.

En los sujetos sanos, GASTERINA® ha mostrado inhibir:

- La liberación de hormona del crecimiento (GH) estimulada por la arginina, por el ejercicio y por la hipoglucemia inducida por la insulina.
- La liberación postprandial de insulina, glucagón, gastrina, otros péptidos del sistema GEP, y la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina.
- La liberación de la hormona tirotrófica (TSH) estimulada por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH).

A diferencia de la somatostatina, la octreotida inhibe la secreción de GH insulina y su administración no es seguida por la hipersecreción rebote de las hormonas (por ejemplo, GH en pacientes con acromegalia). En pacientes acromegálicos, GASTERINA® reduce los niveles plasmáticos de GH e IGF-1. Una reducción de la GH (de 50% ó más) se presenta en hasta un 90% de los pacientes, y la reducción sérica de GH a < 5ng/ml se puede lograr en la mitad de los casos aproximadamente. En la mayoría de los pacientes GASTERINA® reduce notablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, tales como cefaleas, tumefacción cutánea y de los tejidos blandos, hiperhidrosis, artralgias y parestesias. En los pacientes con un adenoma hipofisario voluminoso, el tratamiento con GASTERINA® puede provocar reducción de la masa tumoral. En los pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino GEP, GASTERINA® modifica varias características clínicas, debido a sus diversos efectos endocrinos. Se presenta mejoría clínica y beneficio sintomático en pacientes que todavía presentan síntomas relacionados con sus tumores a pesar de tratamientos anteriores, que pueden incluir, por ejemplo, cirugía, embolización de la arteria hepática, quimioterapia, , estreptozotocina o 5-fluorouracilo.

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

- Tumores carcinoides: la administración de GASTERINA® puede provocar mejoría de los síntomas, particularmente del rubor y la diarrea. En muchos casos, ello va acompañado de una caída de nivel de serotonina plasmática y de una excreción urinaria reducida de 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 GASTERINA® conlleva un alivio de la grave diarrea secretora, típica de este estado, con la consiguiente mejoría de la calidad de vida. Ello se acompaña de mejoría de las anomalías electrolíticas asociadas, por ejemplo, hipocalcemia, con lo que se puede interrumpir la administración de líquidos por vía entérica y parenteral y la suplementación de electrolitos. En algunos pacientes, la exploración por tomografía computarizada indica una disminución en la velocidad de crecimiento 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 GASTERINA® provoca en la mayoría de los casos una mejoría sustancial del eritema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de GASTERINA® sobre el estado de la diabetes mellitus leve, de frecuente aparición, no es notable y no suele inducir reducción de las necesidades de insulina o de agentes hipoglucemiantes orales. GASTERINA® produce mejoría de la diarrea y, por lo tanto, aumento de peso, en los pacientes afectados. Aún cuando la administración de GASTERINA® produce a menudo reducción inmediata de los niveles plasmáticos de glucagón, esta administración no suele mantenerse durante un periodo de administración prolongada a pesar de la mejoría sintomática continua.

  
 FARM. MARÍA VERÓNICA BUSSY  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
 INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.G.



- Gastrinomas/Síndrome de Zollinger-Ellison: aún cuando la terapia con inhibidores de la bomba de protones o agentes bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> controla la ulceración péptica recurrente que resulta de la hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho tratamiento puede ser incompleto. La diarrea también puede ser un síntoma predominante no aliviado por este tratamiento. GASTERINA® solo o en combinación con antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, inclusive la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por el tumor, por ejemplo, el rubor. Los niveles plasmáticos de gastrina disminuyen en algunos pacientes

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

- GRFomas: Estos raros tumores se caracterizan por la producción del factor liberador de hormona del crecimiento (GRF) solo o en combinación con otro péptidos activos. GASTERINA® produce mejoría de las características y los síntomas de la acromegalia resultante. Ello se debe probablemente a la inhibición del GRF y de la secreción de hormona del crecimiento, pudiendo acompañarse de reducción de la hipertrofia hipofisaria. En los pacientes con diarrea refractaria relacionada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), GASTERINA® produce control parcial o completo de la producción fecal en aproximadamente un tercio de los pacientes con diarrea que no responden a los agentes antiinfecciosos y/o antidiarreicos convencionales.

Para los pacientes sometidos a cirugía pancreática, la administración peri y postoperatoria de GASTERINA® reduce la incidencia de las complicaciones postoperatorias típicas (por ejemplo fístula pancreática, abscesos y sepsis subsiguientes, pancreatitis aguda postoperatoria).

En pacientes que presentan hemorragias por varices gastroesofágicas debidas a una cirrosis hepática subyacente, la administración GASTERINA® combinada con tratamiento específico (por ejemplo escleroterapia) se asocia a un mejor control de la hemorragia y del resangrado, reduce los requerimientos transfusionales y mejora la supervivencia a 5 días. Mientras que el modo preciso de acción de GASTERINA® no está completamente dilucidado, se postula que GASTERINA® reduce el flujo esplácnico de sangre a través de la inhibición de las hormonas vasoactivas (por ejemplo VIP, glucagón).

## FARMACOCINÉTICA

**Absorción:** GASTERINA® se absorbe rápida y completamente tras la inyección subcutánea. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 30 minutos.

**Distribución:** el volumen de distribución es de 0,27 l/kg y la depuración corporal total, de 160 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas asciende al 65%. La cantidad de GASTERINA® unida a las células sanguíneas es mínima.

**Eliminación:** la vida media de eliminación tras la administración subcutánea es de 100 minutos. Tras la inyección intravenosa, la eliminación es bifásica, con vidas medias de 10 y 90 minutos. La mayor parte del péptido se elimina a través de las heces, mientras aproximadamente el 32% se excreta inalterado en la orina.

Poblaciones especiales de pacientes: la función renal deteriorada no afecta la exposición total (AUC) a la octreotida administrada por inyección subcutánea. La capacidad de



eliminación puede reducirse en pacientes con cirrosis hepática, pero no en pacientes con hígado graso.

#### **Datos preclínicos de seguridad**

Estudios de toxicología aguda y de dosis repetidas, de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicología de la reproducción en animales, revelaron que no existe ningún tema de seguridad específico para humanos. Los estudios de reproducción en animales no revelaron ninguna evidencia de efectos teratogénicos, embriofetales u otros efectos sobre la reproducción debidos a octreotida a dosis de hasta 1 mg/kg/día en los progenitores. Se observó algún retraso en el crecimiento fisiológico de las crías de las ratas que fue transitorio y atribuible a la inhibición de GH, originada por un exceso de actividad farmacodinámica.

No se llevaron a cabo estudios específicos en ratas jóvenes. En los estudios de desarrollo pre y post natal, se observó una reducción en el crecimiento y la maduración en las crías F1 de madres a las que se les administró octreotida durante el embarazo completo y el periodo de lactancia. Se observó un retraso en el descenso de los testículos para las crías F1 macho, pero se mantuvo normal la fertilidad de las crías F1 macho afectadas. Por tanto, las observaciones mencionadas anteriormente fueron transitorias y se consideraron consecuencia de una inhibición de la GH.

#### Carcinogenicidad/toxicidad crónica

En ratas que recibieron acetato de octreotida a dosis diarias de hasta 1,25 mg/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas, principalmente en un número de animales machos, en el lugar de inyección subcutánea después de 52, 104 y 113/116 semanas. También aparecieron tumores locales en las ratas control; sin embargo el desarrollo de estos tumores se atribuyó a fibroplasia desordenada producida por efectos irritativos mantenidos en el lugar de inyección, aumentada por el vehículo de ácido láctico ácido/manitol. Esta reacción del tejido no específica pareció ser particular de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas ni en ratones que recibían inyecciones subcutánea diarias de octreotida a dosis hasta 2 mg/kg durante 98 semanas, o en perros tratados con dosis diarias subcutáneas del fármaco durante 52 semanas.

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

*Acromegalia:* - inicialmente, 0,05 mg - 0,1 mg por inyección subcutánea cada 8 ó 12 horas.

El ajuste de la dosis se basará en una evaluación mensual de los niveles de GH e IGF-1 (objetivo: GH <2,5 ng/ml; IGF-1: dentro del rango normal) y de los síntomas clínicos, así como en la tolerancia. En la mayoría de los pacientes, la dosis óptima diaria será 0,3 mg. No se sobrepasará la dosis máxima de 1,5 mg al día. Los pacientes que tienen una dosis estable de GASTERINA® deberán realizar las evaluaciones de GH cada 6 meses. Si en el plazo de 3 meses de tratamiento inicial con GASTERINA® no se ha obtenido ninguna reducción relevante de los niveles de GH ni ninguna mejoría de los síntomas clínicos, se deberá interrumpir la terapia.

*Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos:* inicialmente, 0,05 mg una o dos veces al día, por inyección subcutánea. Según la respuesta clínica, el efecto sobre los niveles de hormonas producidas por los tumores (en caso de tumores carcinoides, y la excreción urinaria de ácido 5-hidroxi-indolacético), y la tolerancia, la posología se puede aumentar paulatinamente a 0,1 - 0,2 mg, tres veces al día. Bajo circunstancias excepcionales, se pueden necesitar dosis más elevadas. Las dosis de mantenimiento deberán ser ajustadas



individualmente. En tumores carcinoides, si no se obtiene ninguna mejoría en el término de una semana de tratamiento con GASTERINA® en la dosis máxima tolerada, el tratamiento debe ser interrumpido.

*Diarrea refractaria relacionada con el SIDA:* los datos sugieren que la dosis inicial óptima es de 0,1 mg, 3 veces al día, por inyección subcutánea. El ajuste de la dosis se basará en la evaluación de la producción fecal y en la tolerancia. Si en el término de una semana de tratamiento con GASTERINA® a una dosis de 0,25 mg, 3 veces al día, no se obtiene ninguna mejoría, se deberá interrumpir la terapia.

*Complicaciones de la cirugía pancreática:* 0,1 mg 3 veces al día por inyección subcutánea durante 7 días consecutivos, comenzando el día de la operación, como mínimo una hora antes de la laparotomía.

*Hemorragia de várices gastroesofágicas:* 25 µg/hora por infusión i.v. continua, durante 5 días. GASTERINA® puede ser usado en dilución con solución salina fisiológica. En pacientes cirróticos con várices gastroesofágicas sangrantes, GASTERINA® ha sido bien tolerado con dosis i.v. continuas de hasta 50 µg/hora, durante 5 días.

*Uso en pacientes añosos:* no hay pruebas de tolerancia reducida o de alteraciones de las necesidades posológicas en los pacientes añosos tratados con GASTERINA®.

*Uso en niños:* la experiencia con GASTERINA® en niños es limitada.

*Uso en pacientes con función hepática deteriorada:* en pacientes con cirrosis hepática, la vida media de la droga puede estar aumentada, demandando el ajuste de la dosis de mantenimiento.

*Uso en pacientes con función renal deteriorada:* la función renal deteriorada no afecta la exposición total (AUC) a la octreotida administrada por inyección subcutánea, por lo tanto, no es necesario el ajuste de la posología de GASTERINA®.

#### **Instrucciones para el modo de administración:**

**Administración subcutánea:** Los pacientes que tienen que autoadministrarse el fármaco por inyección subcutánea deben recibir instrucciones precisas del médico o de la enfermera.

Para reducir la molestia local, se recomienda dejar que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la inyección. Se deberán evitar las inyecciones múltiples en el mismo lugar en intervalos cortos de tiempo. Las ampollas deberán ser abiertas inmediatamente antes de la administración y cualquier porción que no sea utilizada debe ser descartada.

**Infusión intravenosa:** Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar decoloración o material particulado antes de la administración. GASTERINA® (acetato de octreotida) es física y químicamente estable durante 24 horas en soluciones salinas fisiológicas estériles de dextrosa (glucosa) al 5% en agua. Sin embargo, debido a que GASTERINA® puede afectar las homeostasis de la glucosa, se recomienda que las soluciones salinas fisiológicas sean utilizadas en lugar de la dextrosa. Las soluciones diluidas son física y químicamente estables durante, al menos 24 horas, a temperaturas inferiores a los 25°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debería ser utilizada preferiblemente de inmediato. Si la solución no se utiliza inmediatamente, el almacenamiento antes del uso es responsabilidad del usuario y debe ser entre 2° y 8°C. Antes de la administración la solución debe tomar la temperatura ambiente otra vez. El tiempo acumulado entre dilución con el medio de infusión, almacenamiento en refrigerador y el final de la administración no debe ser superior a las 24 horas. En los casos donde GASTERINA® se administrará por infusión i.v., el contenido de la ampolla de 0,5 mg deberá ser normalmente disuelto en 60 ml de solución salina fisiológica, y la solución resultante deberá ser infundida a través de una bomba para infusión. Esto debe ser repetido con la

frecuencia necesaria, hasta que la duración prescrita del tratamiento sea alcanzada. GASTERINA® también puede ser infundido en concentraciones más bajas.

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### General

Debido a que los tumores pituitarios secretores de GH pueden, en algunas ocasiones, expandirse produciendo graves complicaciones (p.ej. defectos del campo visual), es esencial que todos los pacientes sean controlados cuidadosamente. Si aparece evidencia de expansión del tumor, son aconsejables procedimientos alternativos.

En mujeres con acromegalia los beneficios terapéuticos de una reducción en los niveles de la hormona del crecimiento (GH) y de la normalización del factor de crecimiento 1 tipo insulina (IGF-1) pueden potencialmente restaurar la fertilidad. Se debe advertir a las pacientes con posibilidad de quedarse embarazadas que tomen las medidas anticonceptivas necesarias durante el tratamiento con octreotida.

En pacientes que reciben un tratamiento prolongado con octreotida se debe controlar la función tiroidea.

Durante el tratamiento con octreotida se debe controlar la función hepática.

#### Eventos cardiovasculares

Se han notificado casos frecuentes de bradicardia. Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos como beta-bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, o agentes para controlar el equilibrio de líquidos y electrolitos.

Se notificaron bloqueos auriculoventriculares como eventos cardiovasculares relacionados (incluyendo bloqueo auriculoventricular completo) en pacientes que habían recibido dosis elevadas en infusión continua de 100 microgramos/hora y en pacientes que recibieron octreotida en un bolo intravenoso (50 microgramos en bolo seguido de 50 microgramos/hora en infusión continua). Por lo tanto, no deberá superarse la dosis máxima de 50 microgramos/hora. Los pacientes que reciban dosis altas de octreotida intravenosa deberán mantenerse bajo un monitoreo cardíaco apropiado..

#### Vesícula biliar y efectos relacionados

Octreotida inhibe la secreción de colecistoquinina, lo que supone una contractibilidad reducida de la vesícula biliar y un aumento del riesgo de sedimento y de formación de cálculos. La incidencia de formación de cálculos biliares con el tratamiento con octreotida se estima que está entre el 15 y 30%. La incidencia en la población general es del 5 al 20%. Por lo tanto, se recomienda un examen ecográfico de la vesícula biliar antes y a intervalos de 6 a 12 meses durante el tratamiento con octreotida. La presencia de cálculos biliares en pacientes tratados con octreotida es mayoritariamente asintomático; los cálculos sintomáticos se deben tratar o bien con terapia de disolución con ácidos biliares o con cirugía.

  
FARM. MARÍA VERÓNICA BUSSY  
CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



### Función pancreática

Se han observado insuficiencia pancreática exocrina (IPE) en algunos pacientes que recibían tratamiento con Octreotida para tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos. Los síntomas y signos de IPE pueden incluir esteatorrea, deposiciones líquidas, distensión abdominal y pérdida de peso. En pacientes sintomáticos debería considerarse los métodos diagnósticos para IPE y su tratamiento apropiado acorde a las guías clínicas.

### Tumores endocrinos GEP

Durante el tratamiento de tumores endocrinos GEP, puede haber algunos casos raros de pérdida repentina del control sintomático con octreotida, con una rápida recurrencia de los síntomas graves. Si se interrumpe el tratamiento, los síntomas pueden empeorar o recurrir.

### Metabolismo de la glucosa

Debido a su acción inhibitoria sobre la hormona del crecimiento, glucagón e insulina, GASTERINA® puede afectar la regulación de la glucosa. Se puede alterar la tolerancia a la glucosa postprandial y, en algunos casos, como consecuencia de la administración crónica se puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se han notificado casos de hipoglucemia.

En pacientes con insulinomas, octreotida puede aumentar la intensidad y prolongar la duración de la hipoglucemia, debido a su potencia superior relativa para inhibir la secreción de GH y glucagón respecto a insulina, y debido a la duración de acción más corta de su acción inhibitoria sobre la insulina. Se debe controlar estrechamente a estos pacientes durante el inicio del tratamiento con octreotida y en cada cambio de dosis. Las fluctuaciones pronunciadas en la concentración de glucosa en sangre se pueden reducir posiblemente administrando dosis inferiores y más frecuentes.

En pacientes en tratamiento para diabetes *mellitus* tipo I los requisitos de insulina se pueden reducir con la administración de GASTERINA®. En pacientes no diabéticos y en pacientes diabéticos tipo II con reservas de insulina parcialmente intactas, la administración de octreotida puede suponer aumentos en la glucemia postprandial. Por lo tanto, se recomienda controlar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

### Varices esofágicas

Puesto que, tras los episodios de hemorragia de varices esofágicas, existe un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes dependiente de insulina o de cambios en los requisitos de insulina en pacientes con diabetes pre-existente, es obligatorio un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre.

### Reacciones locales en el lugar de administración

En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas, principalmente en machos, se observaron sarcomas en el lugar de inyección subcutánea sólo a la dosis más alta (aproximadamente 8 veces la dosis humana máxima basada en el área de superficie corporal). En un estudio de toxicidad de 52 semanas en perros, no aparecieron lesiones hiperplásicas o neoplásicas en el lugar de inyección subcutánea. No se han notificado casos de formación de tumor en los lugares de inyección en pacientes tratados con octreotida durante hasta 15 años. Toda la información disponible en la actualidad indica que los hallazgos en ratas son específicos de la especie y no tienen significación para el uso del fármaco en humanos.

### Nutrición

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

En algunos pacientes que reciben tratamiento con octreotida se ha observado una reducción del nivel de vitamina B12 y resultados anormales en el test de Schilling. Se recomienda controlar los niveles de vitamina B12 durante el tratamiento GASTERINA® en pacientes con antecedentes de déficit de vitamina B12.

### **INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de medicamentos como betabloqueantes, antagonistas de canales de calcio, o agentes que controlan el equilibrio de líquidos y electrolitos, cuando se administran de forma concomitante con octreotida.

Pueden ser necesarios ajustes de dosis de insulina y medicamentos antidiabéticos cuando se administra octreotida de forma concomitante.

Se ha observado que octreotida reduce la absorción intestinal de ciclosporina y retrasa la de cimetidina. La administración concomitante de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de bromocriptina.

Datos publicados limitados, indican que los análogos de somatostatina podrían disminuir la depuración metabólica de las sustancias que se sabe que se metabolizan mediante las enzimas del citocromo P450, que puede ser debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Dado que no se puede excluir que octreotida pueda tener este efecto, se deben utilizar con precaución otros fármacos metabolizados principalmente por CYP3A4 y que tienen un bajo índice terapéutico (p.ej. quinidina, terfenadina).

### **Embarazo y lactancia**

Hay datos limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de octreotida en mujeres embarazadas, y en aproximadamente un tercio de los casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las notificaciones se recibieron después del uso post-comercialización de octreotida y más de un 50% de embarazos expuestos se notificaron en pacientes con acromegalia. La mayoría de mujeres se expusieron a octreotida durante el primer trimestre del embarazo a dosis que oscilaban entre 100-1.200 microgramos/día de octreotida por vía subcutánea o 10-40 mg/mes de octreotida por vía intramuscular. Se notificaron anomalías congénitas en aproximadamente un 4% de casos de embarazo, de los cuales se conoce el desenlace. No se sospecha una relación causal con octreotida para estos casos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de GASTERINA® durante el embarazo.

Se desconoce si octreotida se excreta en la leche materna. Los estudios en animales muestran que octreotida se excreta en la leche. Las pacientes no deben amamantar durante el tratamiento con GASTERINA®.

FARM. MARÍA VERÓNICA BUSSY  
CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



### Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinarias

La influencia de GASTERINA® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas si presentan mareos, astenia/fatiga, o cefalea durante el tratamiento con GASTERINA®.

### REACCIONES ADVERSAS

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

Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente en los ensayos clínicos con administración de octreotida fueron diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colestitis, hiperglucemia y estreñimiento. Otras reacciones adversas notificadas de forma frecuente fueron mareos, dolor localizado, sedimento biliar, alteración tiroidea (p.ej. disminución de la hormona estimulante del tiroides [TSH], disminución de T4 total y disminución de T4 libre), heces líquidas, tolerancia a la glucosa alterada, vómitos astenia e hipoglucemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas listadas en la siguiente tabla, se han recogido de los ensayos clínicos con octreotida. Las mismas se presentan agrupadas por frecuencias, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados. Dentro de cada frecuencia, se ordenan las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, náusea, constipación, flatulencia.
Frecuentes:	Dispepsia, vómitos, hinchazón abdominal, esteatorrea, deposiciones blandas, decoloración en las heces.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Mareos.
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej. disminución de TSH, disminución de T4 total, y disminución de T4 libre).
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Colelitiasis.
Frecuentes:	Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirubinemia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Hiperglucemia.

  
FARM. MARÍA VERÓNICA BUSSY  
CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

Frecuentes:	Hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, anorexia.
Poco frecuentes:	Deshidratación.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Reacciones en el lugar de inyección.
Frecuentes:	Astenia.
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Niveles elevados de transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea.
Trastornos cardíacos	
Frecuentes:	Bradicardia
Poco frecuentes:	Taquicardia.

#### Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se notificaron de forma espontánea y voluntaria, y por ello no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático

Trombocitopenia

- Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxis, alergia/reacciones de hipersensibilidad.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Urticaria

- Trastornos hepatobiliares

Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica.

- Trastornos cardíacos

Arritmias

- Exploraciones complementarias

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina, aumento del nivel de gama glutamil transferasa.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

- *Trastornos gastrointestinales*

En raras ocasiones, las reacciones adversas gastrointestinales pueden parecer una obstrucción intestinal aguda con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, sensibilidad abdominal y resistencia. Se sabe que la frecuencia de las reacciones adversas gastrointestinales disminuye a lo largo del tiempo con el tratamiento continuado. La aparición de reacciones adversas gastrointestinales se puede reducir evitando las comidas cerca de la hora de la administración subcutánea de octreotida, es decir, administrando la inyección entre las comidas o antes de acostarse.

  
 FARM. MARIA VERONICA BUSSY  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
 INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



- *Reacciones en el lugar de inyección*

Dolor o sensación de escozor, hormigueo o quemazón en el lugar de inyección subcutánea, con enrojecimiento e hinchazón, que raramente dura más de 15 minutos. Las molestias locales se pueden reducir permitiendo que la solución alcance la temperatura ambiente antes de su inyección o inyectando un volumen menor utilizando una solución más concentrada.

- *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Aunque puede aumentar la excreción medible de grasa fecal, no existe evidencia hasta la fecha de que el tratamiento a largo plazo con octreotida produzca una deficiencia nutricional debida a una malabsorción.

- *Pancreatitis*

En casos muy raros, se ha notificado pancreatitis aguda durante las primeras horas o días del tratamiento con octreotida subcutánea y que revirtieron con la retirada del fármaco. Además, se ha descrito pancreatitis inducida por coleditiasis en pacientes en tratamiento prolongado con octreotida subcutánea.

- *Trastornos cardiacos*

En pacientes acromegálicos y en pacientes con síndrome carcinoide se han observado cambios en el ECG como prolongación del intervalo QT, desviaciones de los ejes, repolarización precoz, voltaje bajo, transición R/S, progresión precoz de la onda R, cambios no específicos de la onda ST-T. No se ha establecido la relación de estos acontecimientos con octreotida, debido a que muchos de estos pacientes tienen enfermedades cardíacas subyacentes.

- *Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas*

Durante el período de post-comercialización se han reportado reacciones de hipersensibilidad y alérgicas. Cuando suceden, en su mayoría afectan la piel, y en raras ocasiones la boca y las vías aéreas. Se han reportados casos aislados de reacciones anafilácticas .

- *Trombocitopenia*

Se han reportado casos de trombocitopenia durante el período de post-comercialización, particularmente durante el tratamiento con octreotida i.v. en pacientes con cirrosis hepática. Esta condición es reversible luego de la discontinuación del tratamiento.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han notificado un número limitado de casos de sobredosis accidentales en adultos y niños. En adultos, las dosis fueron de 2.400-6.000 microgramos/día administrados mediante infusión continua (100-250 microgramos/hora) o por vía subcutánea (1.500 microgramos tres veces al día). Las reacciones adversas notificadas fueron arritmia, hipotensión, paro cardíaco, hipoxia cerebral, pancreatitis, esteatosis hepática, diarrea, debilidad, letargia, pérdida de peso, hepatomegalia y acidosis láctica.

En niños, las dosis fueron de 50-3.000 microgramos/día administrados mediante infusión continua (2,1-500 microgramos/hora) o por vía subcutánea (50-100 microgramos). El único efecto adverso notificado fue hiperglucemia leve.

No se han notificado efectos adversos no esperados en pacientes con cáncer que reciben octreotida a dosis de 3.000-30.000 microgramos/día en dosis divididas, por vía subcutánea. El tratamiento de la sobredosificación es sintomático.

Se notificaron bloqueos auriculoventriculares (incluyendo bloqueo auriculoventricular completo) en pacientes que habían recibido dosis de 100 microgramos/hora en infusión

  
FARM. MARÍA VERÓNICA BUSSY  
CO-DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.

continua y/o bolo de octreotida por vía intravenosa (50 microgramos en bolo seguido de 50 microgramos/hora en infusión continua)

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

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694**

**Hospital de Pediatría Pedro Elizalde: (011) 4300 2115**

**Hospital A. Posadas: 0800 333 0160**

**Hospital Fernández: (011) 4808 2655**

#### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 5 ampollas de 1 ml.

#### **CONDICIÓN DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura entre 2°C y 25°C. No congelar.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.743 - Argentina

Dirección Técnica: Lic. Anabela M. Martínez - Farmacéutica

Última revisión: Octubre 2023

ME790 - V03

#### **INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.**

Administración: Pte. José E. Uriburu 153 C1027AAC

C.A.B.A. – Tel.: (00 54 11) 4953-7215 – Email: [biol@biol.com.ar](mailto:biol@biol.com.ar)

Planta Industrial: Calle 606 Dr. Silvio Dessy 351 B1867DWE - Florencio Varela, Pcia. de Buenos Aires

Tel.: (00 54 11) 4255-1040 – Email: [planta@biol.com.ar](mailto:planta@biol.com.ar)

  
FARM. MARÍA VERÓNICA BUSSY  
CO-DIRECTORA TÉCNICA Y AFILIADA  
INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-121825412 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.07 13:04:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.11.07 13:04:19 -03:00