



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-127313460-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-127313460-APN-DGA#ANMAT de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por dichas actuaciones la firma Novartis Argentina S.A. solicita autorización para el cambio de fórmula, nuevos rótulos, prospecto e información para el paciente para el producto denominado SANDOSTATIN / OCTREOTIDA y SANDOSTATIN LAR / OCTREOTIDA, forma farmacéutica y concentración: SANDOSTATIN: Inyectable / Octreotida (como acetato) 0,10 mg/1 ml; SANDOSTATIN LAR: Suspensión inyectable / Octreotida (como acetato) 20 mg y Suspensión inyectable / Octreotida (como acetato) 30 mg, inscripta bajo el Certificado N° 39.172.

Que lo solicitado se encuadra en los términos legales de la Ley N° 16.463, Decreto Reglamentario N° 9763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros.: 1.890/92 y 177/93.

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

Que existe en plaza productos con similar formulación.

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;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma Novartis Argentina S.A., para la especialidad medicinal denominada SANDOSTATIN, forma farmacéutica y concentración: Inyectable / Octreotida (como acetato) 0,10 mg/1 ml, la nueva fórmula que en lo sucesivo será: Cada ampolla de 1 ml contiene: Octreotida (como acetato) 0,1 mg; Excipientes: ácido láctico 3,40 mg, manitol 45,00 mg, bicarbonato de sodio hasta pH 4,2 c.s.; agua destilada para inyectable c.s.p. 1 ml; período de vida útil: 36 meses; Conservar a temperatura entre 2° C y 8° C. Proteger de la luz. No congelar. Otras condiciones de conservación: Para uso diario, puede conservarse a menos de 30° C ó 25° C hasta 2 semanas; en su envase primario: Ampolla de vidrio tipo I transparente de borosilicato en las Presentaciones de: envase conteniendo 5 ampollas de 1 ml y siendo su Condición de Venta: Venta Bajo Receta Archivada.

ARTICULO 2°. – Autorízase para la especialidad medicinal mencionada en el artículo anterior los Establecimientos elaboradores: •Novartis Pharma Stein A.G., Schaufhauserstrasse, Stein, CH 4332, Suiza •Delpharm Dijon, 6, Boulevard de l'Europe 21800, Quetigny, Francia, siendo los Países de origen (donde se elabora) y Procedencia (desde donde importa): Suiza y Francia.

ARTICULO 3°. – Autorízase a la firma Novartis Argentina S.A., para la especialidad medicinal denominada SANDOSTATIN LAR, forma farmacéutica y concentración: Suspensión inyectable / Octreotida (como acetato) 20 mg, la nueva fórmula que en lo sucesivo será: Cada frasco ampolla con polvo (microesferas) para suspensión inyectable contiene: Octreotida (como acetato) 20 mg; Excipientes: poli (DL-láctido-coglicólido) 377.60 mg; manitol 81,90 mg; Cada jeringa prellenada de disolvente para uso parenteral contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 ml; período de vida útil: 36 meses; Conservar a temperatura entre 2° C y 8° C; Proteger de la luz; No congelar. Otras condiciones de conservación: puede conservarse a temperatura inferior a 25° C el día que se va a administrar. La suspensión debe prepararse inmediatamente antes de la inyección intramuscular; en su envase primario: Polvo: Vial de vidrio de tipo I transparente e incoloro, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo. Diluyente: jeringa de vidrio incolora (vidrio tipo I); en las presentaciones de Envase conteniendo 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 y siendo la Condición de Venta: Venta Bajo Receta Archivada.

ARTICULO 4°. – Autorízase para la especialidad medicinal SANDOSTATIN LAR los Establecimientos elaboradores del granel: Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH, Biochemiestrasse 10, 6336, Langkampfen, Austria (Elaborador de las microesferas a granel); •Abbott Biologicals B.V., Veergweg 12, 8121 AA - Olst, Países Bajos (Elaborador del disolvente); Establecimiento acondicionador primario: Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH, Biochemiestrasse 10, 6336, Langkampfen, Austria (microesferas); •Abbott Biologicals B.V., Veergweg 12, 8121 AA - Olst, Países Bajos (disolvente); Establecimiento acondicionador secundario: •Novartis Pharma Stein AG, Schaufhauserstrasse, Stein, CH 4332, Suiza; •Abbott Biologicals B.V., Veergweg 12, 8121 AA - Olst, Países Bajos; siendo los Países de Origen (donde se elabora): Austria y Holanda y los Países de Procedencia (desde donde importa): Suiza y Holanda.

ARTICULO 5°. – Autorízase a la firma Novartis Argentina S.A., para la especialidad medicinal denominada SANDOSTATIN LAR, forma farmacéutica y concentración: Suspensión inyectable / Octreotida (como acetato)

30 mg, la nueva fórmula que en lo sucesivo será: Cada frasco ampolla con polvo (microesferas) para suspensión inyectable contiene: Octreotida (como acetato) 30 mg; Excipientes: poli(DL-láctido-coglicólido) 566,40 mg; manitol 122,900 mg; Cada jeringa prellenada de disolvente para uso parenteral contiene: carboximetilcelulosa sódica 14 mg, manitol 12 mg, Poloxámero 188 4 mg; agua para inyectables c.s.p. 2 ml; período de vida útil: 36 meses; Conservar a temperatura entre 2° C y 8° C. Proteger de la luz. No congelar. Otras condiciones de conservación: puede conservarse a temperatura inferior a 25° C el día que se va a administrar. La suspensión debe prepararse inmediatamente antes de la inyección intramuscular; en su envase primario: Polvo: Vial de vidrio de tipo I transparente e incoloro, cerrado con un tapón de goma de bromobutilo. Diluyente: jeringa de vidrio incolora (vidrio tipo I) en las presentaciones de: Envase conteniendo 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 y siendo su Condición de Venta: Venta Bajo Receta Archivada.

ARTICULO 6°. – Autorízase para la especialidad medicinal mencionada en el artículo anterior los Establecimientos elaboradores del granel: Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH, Biochemiestrasse 10, 6336, Langkampfen, Austria (Elaborador de las microesferas a granel). •Abbott Biologicals B.V., Veergweg 12, 8121 AA - Olst, Países Bajos. (Elaborador del disolvente); Establecimiento acondicionador primario: Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH, Biochemiestrasse 10, 6336, Langkampfen, Austria. (microesferas). •Abbott Biologicals B.V., Veergweg 12, 8121 AA - Olst, Países Bajos. (disolvente). Establecimiento acondicionador secundario: •Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Stein, CH 4332, Suiza. •Abbott Biologicals B.V., Veergweg 12, 8121 AA - Olst, Países Bajos; siendo los Países de Origen (donde se elabora): Austria y Holanda y los Países de Procedencia (desde donde importa): Suiza y Holanda.

ARTICULO 7°. – Autorizanse los nuevos rótulos obrantes en los documentos IF-2024-59789581-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-59789492-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-59789420-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-59789348-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-59789229-APN-DERM#ANMAT, IF-2024-59789174-APN-DERM#ANMAT y IF-2024-59789130-APN-DERM#ANMAT; los nuevos prospectos obrantes en los documentos: IF-2024-59789664-APN-DERM#ANMAT y IF-2024-59789714-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-59789786-APN-DERM#ANMAT y IF-2024-59789750-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 8°. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.172 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 9°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente Disposición conjuntamente con los rótulos, los prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-127313460-APN-DGA#ANMAT

mb

ae

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.07.03 21:01:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.07.03 21:01:08 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

Novartis

SANDOSTATIN®
OCTREOTIDA

0,1 mg/mL
S.C. (para inyección)
I.V. (para infusión)
Esp. Med. aut. por el M. S. - Cert. N° 39.172

Lote:
Vto.:

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

Página 3 de 29



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD. SANDOSTATIN EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:38 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (VIAL)

Novartis

SANDOSTATIN® LAR®
OCTREOTIDA 20mg

Suspensión Inyectable I.M.

Esp. Med. aut. por el M. S. - Cert. N° 39.172

LOT

VTO

FAB

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

Página 3 de 47



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD. SANDOSTATIN LAR (20 mg) EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:19 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (VIAL)

Novartis

SANDOSTATIN® LAR®
OCTREOTIDA 30mg

Suspensión Inyectable I.M.

Esp. Med. aut. por el M. S. - Cert. N° 39.172

LOT

VTO

FAB

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

Página 5 de 47



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD. SANDOSTATIN LAR (30 mg)EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:03 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO (JERINGA)

Novartis

Disolvente para uso parenteral

Esp. Med. aut. por el M. S. - Cert. N° 39.172

Sandostatin® LAR®

2 ml

LOT

EXP

MFD

* El rótulo primario aplica tanto para Sandostatin® LAR® 20 mg y 30 mg.

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 1º PROD. SANDOSTATIN LAR (disolvente para uso parenteral) EX-2022-127313460- -
APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:33:46 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:33:47 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Novartis

**SANDOSTATIN®
OCTREOTIDA**

Inyectable
Venta bajo receta

Industria Suiza o Francesa

Fórmula

Ampollas:

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

Octreotida (como acetato)0,1 mg

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

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

Posología

Según prescripción médica.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar de 2 a 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

Para uso diario, pueden conservarse a menos de 30°C o de 25°C hasta 2 semanas.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado
N°39.172

Contenido

Envases conteniendo 5 ampollas de 1 mL.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza. o Delpharm Dijon, Quetigny,
Francia.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2º PROD. SANDOSTATIN EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:33:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:33:16 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Novartis

**SANDOSTATIN® LAR®
OCTREOTIDA 20 mg**

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 acetato):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.

Posología

Según prescripción médica.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura entre 2 y 8 °C. Proteger de la luz. No congelar.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado N° 39.172

Contenido

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.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Acondicionado en: Abbott Biologicals BV - Olst, Países Bajos. o Novartis Pharma Stein AG, Suiza.

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2 PROD. SANDOSTATIN LAR (20 mg) EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:33:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:33:02 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

Novartis

**SANDOSTATIN® LAR®
OCTREOTIDA 30 mg**

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 acetato):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.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura entre 2 y 8 °C. Proteger de la luz. No congelar.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado N° 39.172

Contenido

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.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Acondicionado en: Abbott Biologicals BV - Olst, Países Bajos. o Novartis Pharma Stein AG, Suiza.

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

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO 2 PROD. SANDOSTATIN LAR (30 mg) EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:32:50 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:32:50 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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 acetato):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 acetato):30 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo sintético de somatostatina-anti hormona de crecimiento.

Clasificación ATC: H01CB02

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con **acromegalia**:

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

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

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- VIPomas
- Glucagonomas
- Gastrinomas / Síndrome de Zollinger-Ellison
- Insulinomas, para el control preoperatorio 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.

Tratamiento de los adenomas de hipófisis secretores de TSH:

- cuando la secreción no se ha normalizado después de la cirugía y/o la radioterapia;
- en pacientes para los que la cirugía no es adecuada;
- en pacientes irradiados, hasta que la radioterapia sea eficaz.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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, glucagón e insulina que la somatostatina, con mayor selectividad para la supresión de la GH y el glucagón.

En las personas sanas, 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, glucagón, gastrina y otros péptidos del sistema GEP, así como la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina.
- Inhibición de la liberación de tirotrófina (hormona estimulante de tiroides: TSH) estimulada por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH).

Farmacodinamia

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).

En **pacientes con acromegalia**, Sandostatin® LAR®, una formulación galénica de octreotida adecuada para la administración repetida a intervalos de 4 semanas, libera concentraciones séricas de octreotida constantes y terapéuticas, disminuyendo de forma consistente la GH y normalizando las concentraciones séricas IGF 1 en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, Sandostatin® LAR® reduce notablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, como cefalea, transpiración, parestesia, fatiga, osteoartralgia y síndrome del túnel carpiano. En pacientes con acromegalia no tratados previamente con adenoma pituitario secretor de GH, el tratamiento con Sandostatin® LAR® produjo una reducción del volumen del tumor de >20% en una proporción significativa (50%) de pacientes.

En pacientes sin tratamientos previos con adenoma pituitario secretor de GH, se ha reportado que Sandostatin® LAR® condujo a una disminución del tamaño del tumor (antes de la cirugía). Sin embargo, no se debe retrasar la cirugía.

En pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino gastroenteropancreático, el tratamiento con Sandostatín® LAR® aporta un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. El efecto de octreotida en diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos es el siguiente:

Tumores carcinoides

La administración de octreotida puede producir una mejoría de los síntomas, especialmente de los sofocos y la diarrea. En muchos casos, esto está acompañado por una disminución en la serotonina plasmática y una reducción de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindol acético.

VIPomas

La característica bioquímica de estos tumores es la sobreproducción de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida produce un alivio de la diarrea secretora grave típica de esta situación, con la consiguiente mejoría en la calidad de vida. Esto va acompañado por una mejoría de las alteraciones electrolíticas asociadas, p.ej. hipocalemia, permitiendo la suspensión de líquidos enterales y parenterales y suplementos de electrolitos. En algunos pacientes, la tomografía computarizada sugiere un retraso o un freno en la progresión del tumor o incluso una reducción del tumor, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica normalmente está acompañada por una reducción en los niveles plasmáticos de VIP, que pueden descender hasta los valores normales de referencia.

Glucagonomas

La administración de octreotida produce en la mayoría de los casos una mejoría relevante de la urticaria migratoria necrótica que es característica de esta situación. El efecto de octreotida sobre el estado de la diabetes mellitus moderada que frecuentemente aparece, no es muy marcada y, en general, no supone una reducción del requerimiento de insulina o de agentes antidiabéticos orales. Octreotida produce una mejoría de la diarrea, y por tanto aumento de peso, en los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida produce frecuentemente una reducción inmediata en los niveles de glucagón plasmático, esta disminución no se mantiene generalmente durante un periodo prolongado de administración, a pesar de la mejoría sintomática continua.

Gastrinomas / síndrome de Zollinger-Ellison

Aunque el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o agentes bloqueadores del receptor de H₂ controla las úlceras pépticas recurrentes que resultan de la hipersecreción crónica estimulada por gastrina del ácido gástrico, tal control puede ser incompleto. La diarrea también puede ser un síntoma importante no aliviado en todos los pacientes por esta terapia. Octreotida solo o en conjunción con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H₂ puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, incluyendo diarrea. Otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por el tumor, por ejemplo, enrojecimiento, también pueden ser aliviado. Los niveles plasmáticos de gastrina disminuyen en algunos pacientes.

Insulinomas

La administración de octreotida produce una disminución de la insulina inmunoreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, octreotida puede ayudar a restaurar y mantener la normoglucemia pre-cirugía. En pacientes con tumores benignos o malignos no operables, se puede mejorar el control glucémico sin una reducción concomitante sostenida en los niveles de insulina circulante.

GRFomas

Estos tumores raros se caracterizan por la producción de factor de liberación de GH (GRF) solo o en conjunción con otros péptidos activos. Octreotida produce mejoría en las características y síntomas de la acromegalia resultante. Esto es probablemente debido a la inhibición de la secreción de GRF y GH, lo que puede producir una disminución en el crecimiento hipofisario.

Farmacocinética

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, descritas para la administración. El volumen de la distribución de la octreotida en estado de equilibrio es de 0.27 L/ Kg y el aclaramiento corporal es de 160 mL/min. La unión a las proteínas plasmáticas asciende al 65%. Esencialmente no hay droga unida a células de la sangre.

Estudios clínicos

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

Acromegalia

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

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

El parámetro principal de eficacia fue la concentración sérica media de GH a las 12 horas. Los resultados de los estudios doble ciego SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00 mostraron que las dosis de 20 y 30 mg de Sandostatin® LAR® son capaces de suprimir los niveles de GH por debajo de 5 µg/L desde el día 14 hasta el día 42. La inyección intramuscular fue bien tolerada a nivel local y el análisis de los eventos adversos reflejó las reacciones gastrointestinales conocidas a la octreotida.

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

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

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

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

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

Tumores GEP

El programa de estudios clínicos de Sandostatin® LAR® en tumores GEP consistió en un estudio clínico controlado (SMSE 351) que se llevó a cabo en pacientes con síndrome carcinoide maligno con síntomas controlados con Sandostatin® subcutáneo. El estudio SMSE351 fue un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de varios niveles de dosis de Sandostatin® LAR® (dosis de 10, 20 y 30 mg) administradas a intervalos de 4 semanas en comparación con Sandostatin® subcutáneo abierto. Se inscribieron 93 pacientes y 80 completaron el estudio.

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

Con Sandostatin® LAR®, se observó un nivel de eficacia similar al logrado con Sandostatin® subcutáneo después de la 5^{ta} y la 6^{ta} inyección en las semanas 20 y 24, respectivamente, y en el criterio de valoración (ver Tabla 1).

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

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

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

Criterio de valoración = última evaluación post-inicial no faltante

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

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

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

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

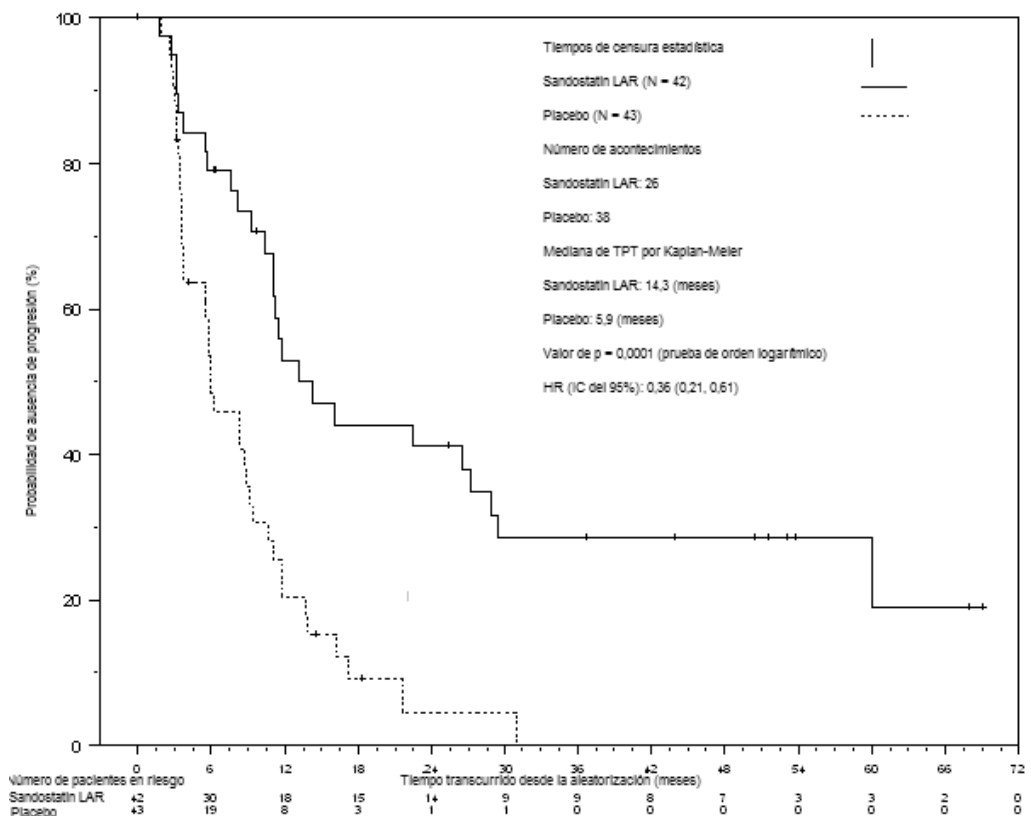
Los criterios de inclusión principales fueron: pacientes vírgenes de tratamiento, tumores neuroendocrinos/carcinomas histológicamente confirmados, inoperables localmente o metastásicos bien diferenciados; funcionalmente activos o inactivos; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen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

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

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

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

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



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

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

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

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

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

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

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de TSH

Sandostatin® LAR®, en inyección i.m. cada 4 semanas, ha mostrado que suprime las hormonas tiroideas elevadas, normaliza la TSH y mejora los signos y síntomas clínicos del hipertiroidismo en pacientes con adenomas secretores de TSH. Los efectos del tratamiento de Sandostatin® LAR® mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y luego de 28 días de tratamiento y un beneficio del tratamiento continuado durante hasta 6 meses.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

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

Genotoxicidad

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

Carcinogénesis / toxicidad crónica

En los estudios en ratas tratadas con dosis diarias de hasta 1,25 mg/Kg de Sandostatin® s.c. se observaron fibrosarcomas en el lugar de la inyección al cabo de 52, 104 y 113/116 semanas, sobre todo en los machos. Las ratas de comparación también mostraron tumores locales; sin embargo, el

atribuyó a una displasia fibrosa causada por el efecto irritante sostenido en los lugares de inyección, y potenciado por la acidez del vehículo de ácido láctico y manitol. Esta reacción tisular inespecífica pareció limitarse a la rata. No se observaron lesiones neoplásicas ni en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/Kg de Sandostatin® durante 99 semanas ni en los perros tratados con inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogénesis de 116 semanas en ratas tratadas con Sandostatin® s.c. también reveló la formación de adenocarcinomas en el endometrio uterino, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis más alta de 1,25 mg/Kg diarios. Este hallazgo se acompañó de una elevada incidencia de endometritis, una disminución de la cantidad de cuerpos lúteos, una disminución de los adenomas mamarios y la presencia de dilatación luminal y glandular uterina, sugiriendo un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los hallazgos de tumores de carácter endocrino son específicos de la rata y no revisten importancia para la utilización del medicamento en el ser humano.

Toxicidad durante la reproducción

Para obtener información sobre toxicidad para la reproducción, (ver Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil”).

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. Ver “INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN”.

Acromegalia

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

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

Para los pacientes cuyas concentraciones de GH son consistentemente inferiores a 1 µg/ L, cuyas concentraciones séricas de IGF-1 se normalizaron y en quienes la mayoría de los signos o síntomas reversibles de acromegalia han desaparecido después de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se pueden administrar 10 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas.

Sin embargo, particularmente en este grupo de pacientes, se recomienda controlar de cerca el control adecuado de las concentraciones séricas de GH e IGF 1, y los signos / síntomas clínicos con esta dosis baja 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.

Tumores endócrinos gastro- entero-pancreáticos

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos funcionales

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

Para los pacientes en los que los síntomas y los marcadores biológicos están bien controlados después de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse 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 al tratamiento de los tumores gastro-entero-pancreáticos con Sandostatin® LAR® aumentan, se recomienda una administración adicional de Sandostatin® s.c. a la dosis utilizada con el tratamiento con Sandostatin® LAR®. Esto 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.

Tratamiento de adenomas secretores de TSH

El tratamiento con Sandostatin® LAR® se debe iniciar a la dosis de 20 mg a intervalos de 4 semanas durante 3 meses antes de considerar un ajuste de dosis. Después se ajusta la dosis en base a la TSH y la respuesta de las hormonas tiroideas.

Poblaciones especiales

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 octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin® LAR® en pacientes con cirrosis hepática.

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

General

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

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

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

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

Eventos cardiovasculares

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

Eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin® y puede estar asociado con colecistitis y dilatación de las vías biliares (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Además, se han informado casos de colangitis como una complicación de la colelitiasis en pacientes a los cuales se les ha administrado Sandostatin® LAR® en el periodo posterior a la comercialización.

Se recomienda llevar a cabo una ecografía de la vesícula biliar antes y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento con Sandostatin® LAR®.

Metabolismo de la glucosa

Como Sandostatin® LAR® inhibe la liberación de hormona del crecimiento, glucagón 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. Hipoglucemia ha sido también reportada.

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

Contenido en sodio

Sandostatin® LAR® contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

PRECAUCIONES

Interacciones

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

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

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

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

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

Uso concomitante con análogos de somatostatina radiactiva

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

La somatostatina y sus análogos, como octreotida, se unen competitivamente a los receptores de somatostatina y pueden interferir con la eficacia de los análogos de somatostatina radioactiva.

La administración de Sandostatin® LAR® debe evitarse durante al menos 4 semanas antes de la administración de Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótido, un ligando radiofarmacéutico con afinidad a los receptores de somatostatina. Si es necesario, los pacientes pueden ser tratados con análogos de somatostatina de acción corta hasta 24 horas antes de la administración de oxodotreótido de lutecio (¹⁷⁷Lu).

Después de la administración de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótido, el tratamiento con Sandostatin® LAR® puede reanudarse dentro de las 4 a 24 horas y debe suspenderse nuevamente 4 semanas antes de la próxima administración de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótido.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil.

Embarazo

No se han realizado estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Si bien se ha notificado durante la farmacovigilancia un número limitado de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, se desconoce el desenlace del embarazo en la mitad de estos casos. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre del embarazo en forma de 100 a 300 µg diarios de Sandostatin® por vía subcutánea o 20-30 mg mensuales de Sandostatin® LAR®. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales, aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos provocados. No se registraron anomalías congénitas ni malformaciones debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con un desenlace conocido.

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

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

Datos en animales

Se han realizado estudios de reproducción con Sandostatin® LAR® en ratas y conejos a dosis parenterales de hasta 1 mg/kg de peso corporal por día. Se observó cierto retraso en el crecimiento fisiológico en las crías de ratas, que fue transitorio y muy probablemente atribuible a la inhibición de la GH provocada por una actividad farmacodinámica excesiva. No hubo evidencia de efectos teratogénicos, embrionarios/fetales u otros efectos reproductivos debido a la octreotida.

Las microesferas carecían de efectos toxicológicos reproductivos cuando se probaron en estudios estándar de toxicidad reproductiva en ratas y conejos.

Lactancia

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

Mujeres y hombres en edad fértil.

Se desconoce si la octreotida tiene un efecto en la fertilidad humana. La octreotida no tuvo ningún efecto en la fertilidad de las ratas macho y hembra en dosis hasta de 1 mg/Kg de peso corporal por día (ver “Embarazo y Datos en animales”)

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, astenia/fatiga o cefalea.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos con la octreotida consistieron en diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y constipación. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos, dolor localizado, sedimento biliar, disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotrófina [TSH], T4 total y T4 libre), heces blandas, trastorno de la tolerancia a la glucosa, vómito, astenia e hipoglucemia. Se notificaron de forma frecuente reacciones asociadas al lugar de inyección que incluyen dolor, quemazón, enrojecimiento, hematoma, hemorragia, prurito o hinchazón en pacientes que reciben Sandostatin® LAR®; sin embargo, estos efectos no requirieron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

La tabla 2 agrupa las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con octreotida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco que surgen de estudios clínicos (Tabla 2) se enumeran en función de la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* [Diccionario Médico para Actividades Reguladoras]). Dentro de cada clasificación por órganos, aparatos y sistemas, las reacciones adversas al fármaco se jerarquizan por frecuencia, con la reacción más frecuente al principio. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS, Council for International Organization of Medical Services [Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas] III): *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10.000$),

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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 estudios clínicos

Trastornos endocrinos	
<i>Frecuentes</i>	Hipotiroidismo, desórdenes tiroideos (por ej.: descenso de los niveles de TSH, de T4 total y de T4 libre).
Trastornos cardiacos	
<i>Frecuentes:</i>	Bradicardia
<i>Poco frecuentes</i>	Taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Frecuentes</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, constipación, flatulencia.
<i>Frecuentes:</i>	Dispepsia, vómito, distensión abdominal, esteatorrea, heces blandas, decoloración de heces.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea
<i>Frecuentes:</i>	Vértigo
Trastornos hepato biliares	
<i>Muy frecuentes:</i>	Colelitiasis
<i>Frecuentes:</i>	Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos en el metabolismo y la nutrición	
<i>Muy frecuentes:</i>	Hiper glucemia.
<i>Frecuentes:</i>	Hipoglu cemia, tolerancia a la glucosa alterada, disminución del apetito
<i>Poco frecuentes:</i>	Deshidratación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacción en el sitio de la inyección.
<i>Frecuentes:</i>	Astenia
Estudios clínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Niveles de transaminasas incrementados

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

Se han obtenido las siguientes reacciones adversas al fármaco durante la experiencia post comercialización con Sandostatin® LAR® a través de reportes de casos espontáneos y casos contemplados en la literatura. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular su frecuencia de manera confiable, que, por ende, se clasifica como desconocida. Se enumeran las reacciones adversas al fármaco según la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos, aparatos o sistemas, las ADR se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas según reportes espontáneos

Trastornos de la sangre y el	Trombocitopenia
-------------------------------------	-----------------

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

sistema linfático	
Sistema inmune	Reacción anafiláctica, 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 sérica y de gamma glutamil transferasa.

DESCRIPCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS SELECCIONADOS

Desórdenes gastrointestinales y de nutrición

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.

Desórdenes biliares y reacciones relacionadas

Los análogos de la somatostatina han mostrado un efecto inhibitorio sobre la contractibilidad de la vesícula biliar y una disminución en la secreción de bilis, lo cual puede conducir a anomalías de la vesícula biliar o presencia de sedimento biliar.

En el 15% al 30% de los pacientes tratados con Sandostatin® s.c. a largo plazo se ha señalado la formación de cálculos biliares. La prevalencia en la población (en edades de 40 a 60 años) es de un 5–20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin® LAR® en pacientes con acromegalia o tumores gastro-entero-pancreáticos, parece indicar que este tratamiento no aumenta la incidencia de colelitiasis en comparación con el tratamiento por vía s.c.

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® en referencia a la formación de cálculos biliares”).

Pancreatitis

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.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es un evento adverso común con el uso de análogos de la somatostatina. 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”).

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, enrojecimiento, hemorragia, prurito, hinchazón o induración fueron reportados en pacientes que recibían Sandostatin® LAR®. Sin embargo, estos eventos no requirieron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

Trombocitopenia

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

El tratamiento de la sobredosificación es sintomático.

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

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

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

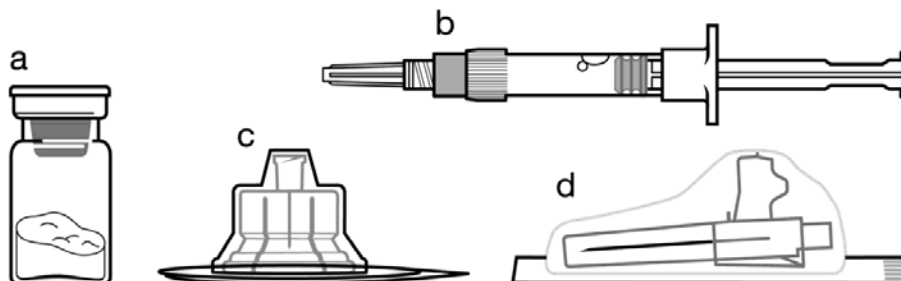
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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

Instrucciones para la inyección intramuscular de Sandostatin® LAR®

Sólo para inyección intraglótea profunda.

Contenido:



- a Un vial de Sandostatin® LAR®
- b Una jeringa prellenada con la solución del vehículo para la reconstitución del producto
- c Un adaptador para el vial para la reconstitución del producto
- d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad

Hay 3 acciones críticas en la reconstitución de Sandostatin® LAR®. **No seguirlos puede resultar en una falla en administrar el producto apropiadamente.**

El kit de inyección debe alcanzar **temperatura ambiente**. Remover el kit de inyección de la heladera y dejar que el kit llegue a temperatura ambiente por un tiempo mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero no exceder las 24 horas. Después de agregar la solución del diluyente, asegurar que el polvo se encuentre totalmente saturado dejando el vial quieto por 5 minutos.

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

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

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

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

Etapa 1

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

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



Etapa 2

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



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

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

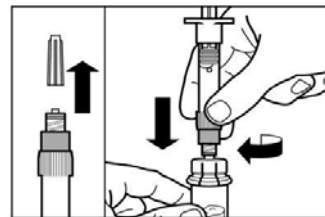


Levante el soporte del adaptador con un movimiento vertical.

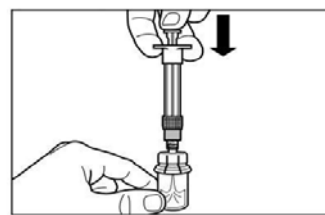


Etapa 3

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



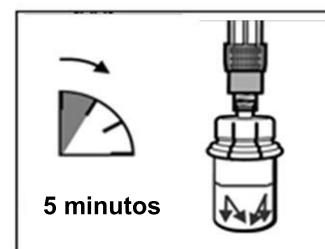
Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el diluyente de la jeringa al vial.



Etapa 4

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

En esta etapa prepare el paciente para la inyección

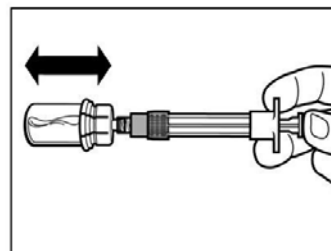


Etapa 5

Al terminar la saturación, vuelva a asegurarse que el émbolo esta presionado hasta el fondo

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

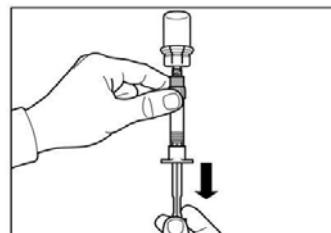
El polvo debe estar completamente suspendido en el vehículo (suspensión lechosa homogénea). En caso contrario, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.



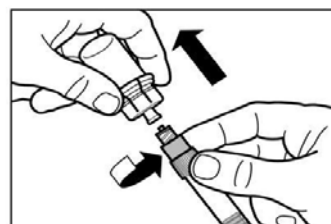
Etapa 6

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

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



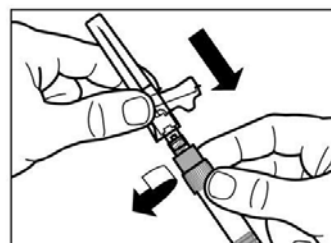
Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



Etapa 7

Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.

Agite suavemente la jeringa para asegurar una suspensión lechosa uniforme.

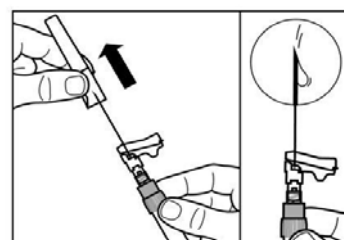


Quite el capuchón protector de la aguja.

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

Proceda inmediatamente a la etapa 8 para su administración al paciente.

Cualquier retraso puede dar lugar a la sedimentación.



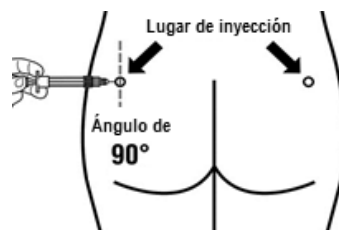
Etapa 8

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

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

Tire lentamente del émbolo hacia afuera para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, (reposicionar si un vaso sanguíneo ha sido perforado)

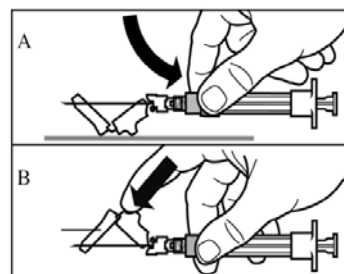
Apriete el émbolo con presión constante hasta que la jeringa esté vacía. Retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad como se indica en la Etapa 9.



Etapa 9

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

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



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

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

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

Cálculos biliares sintomáticos: Sandostatin® LAR® puede ser interrumpido o continuado, dependiendo de la reevaluación de la relación riesgo / beneficio. En los dos casos, los cálculos biliares deberán ser tratados como cualquier otro cálculo biliar sintomático. Desde el punto de vista médico, ello podría incluir un tratamiento combinado con ácidos biliares (p. ej.: ácido quenodesoxicólico

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

conjuntamente con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o monoterapia con ácido usodesoxicólico [UDCA]) asociado con un control por ultrasonido hasta tanto los cálculos hayan desaparecido completamente. Para definir la posología y la duración del tratamiento, por favor consultar la información de prescripción aprobada para CDCA y/o UDCA.

INCOMPATIBILIDADES:

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

PRESENTACIONES

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

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 2° y 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Elaborado en:

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

Elaborador del disolvente: Abbott Biologicals B.V., Olst, Países Bajos. Industria Holandesa.

Acondicionado en:

Abbott Biologicals B.V., Olst, Países Bajos.

o

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

CDS: Modificación de la fórmula + 14 Feb 2023
Tracking Number: NA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. SANDOSTATIN LAR EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

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 acetato):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 acetato):30 mg

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Análogo sintético de somatostatina-anti hormona de crecimiento.

Clasificación ATC: H01CB02

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con **acromegalia**:

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

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

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- VIPomas
- Glucagonomas
- Gastrinomas / Síndrome de Zollinger-Ellison
- Insulinomas, para el control preoperatorio 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.

Tratamiento de los adenomas de hipófisis secretores de TSH:

- cuando la secreción no se ha normalizado después de la cirugía y/o la radioterapia;
- en pacientes para los que la cirugía no es adecuada;
- en pacientes irradiados, hasta que la radioterapia sea eficaz.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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, glucagón e insulina que la somatostatina, con mayor selectividad para la supresión de la GH y el glucagón.

En las personas sanas, 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, glucagón, gastrina y otros péptidos del sistema GEP, así como la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina.
- Inhibición de la liberación de tirotrófina (hormona estimulante de tiroides: TSH) estimulada por la hormona liberadora de tirotrófina (TRH).

Farmacodinamia

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).

En **pacientes con acromegalia**, Sandostatin® LAR®, una formulación galénica de octreotida adecuada para la administración repetida a intervalos de 4 semanas, libera concentraciones séricas de octreotida constantes y terapéuticas, disminuyendo de forma consistente la GH y normalizando las concentraciones séricas IGF 1 en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, Sandostatin® LAR® reduce notablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, como cefalea, transpiración, parestesia, fatiga, osteoartralgia y síndrome del túnel carpiano. En pacientes con acromegalia no tratados previamente con adenoma pituitario secretor de GH, el tratamiento con Sandostatin® LAR® produjo una reducción del volumen del tumor de >20% en una proporción significativa (50%) de pacientes.

En pacientes sin tratamientos previos con adenoma pituitario secretor de GH, se ha reportado que Sandostatin® LAR® condujo a una disminución del tamaño del tumor (antes de la cirugía). Sin embargo, no se debe retrasar la cirugía.

En pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino gastroenteropancreático, el tratamiento con Sandostatín® LAR® aporta un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. El efecto de octreotida en diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos es el siguiente:

Tumores carcinoides

La administración de octreotida puede producir una mejoría de los síntomas, especialmente de los sofocos y la diarrea. En muchos casos, esto está acompañado por una disminución en la serotonina plasmática y una reducción de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindol acético.

VIPomas

La característica bioquímica de estos tumores es la sobreproducción de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida produce un alivio de la diarrea secretora grave típica de esta situación, con la consiguiente mejoría en la calidad de vida. Esto va acompañado por una mejoría de las alteraciones electrolíticas asociadas, p.ej. hipocalemia, permitiendo la suspensión de líquidos enterales y parenterales y suplementos de electrolitos. En algunos pacientes, la tomografía computarizada sugiere un retraso o un freno en la progresión del tumor o incluso una reducción del tumor, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica normalmente está acompañada por una reducción en los niveles plasmáticos de VIP, que pueden descender hasta los valores normales de referencia.

Glucagonomas

La administración de octreotida produce en la mayoría de los casos una mejoría relevante de la urticaria migratoria necrótica que es característica de esta situación. El efecto de octreotida sobre el estado de la diabetes mellitus moderada que frecuentemente aparece, no es muy marcada y, en general, no supone una reducción del requerimiento de insulina o de agentes antidiabéticos orales. Octreotida produce una mejoría de la diarrea, y por tanto aumento de peso, en los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida produce frecuentemente una reducción inmediata en los niveles de glucagón plasmático, esta disminución no se mantiene generalmente durante un periodo prolongado de administración, a pesar de la mejoría sintomática continua.

Gastrinomas / síndrome de Zollinger-Ellison

Aunque el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o agentes bloqueadores del receptor de H₂ controla las úlceras pépticas recurrentes que resultan de la hipersecreción crónica estimulada por gastrina del ácido gástrico, tal control puede ser incompleto. La diarrea también puede ser un síntoma importante no aliviado en todos los pacientes por esta terapia. Octreotida solo o en conjunción con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H₂ puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, incluyendo diarrea. Otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por el tumor, por ejemplo, enrojecimiento, también pueden ser aliviado. Los niveles plasmáticos de gastrina disminuyen en algunos pacientes.

Insulinomas

La administración de octreotida produce una disminución de la insulina inmunoreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, octreotida puede ayudar a restaurar y mantener la normoglucemia pre-cirugía. En pacientes con tumores benignos o malignos no operables, se puede mejorar el control glucémico sin una reducción concomitante sostenida en los niveles de insulina circulante.

GRFomas

Estos tumores raros se caracterizan por la producción de factor de liberación de GH (GRF) solo o en conjunción con otros péptidos activos. Octreotida produce mejoría en las características y síntomas de la acromegalia resultante. Esto es probablemente debido a la inhibición de la secreción de GRF y GH, lo que puede producir una disminución en el crecimiento hipofisario.

Farmacocinética

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, descritas para la administración. El volumen de la distribución de la octreotida en estado de equilibrio es de 0.27 L/ Kg y el aclaramiento corporal es de 160 mL/min. La unión a las proteínas plasmáticas asciende al 65%. Esencialmente no hay droga unida a células de la sangre.

Estudios clínicos

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

Acromegalia

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

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

El parámetro principal de eficacia fue la concentración sérica media de GH a las 12 horas. Los resultados de los estudios doble ciego SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00 mostraron que las dosis de 20 y 30 mg de Sandostatin® LAR® son capaces de suprimir los niveles de GH por debajo de 5 µg/L desde el día 14 hasta el día 42. La inyección intramuscular fue bien tolerada a nivel local y el análisis de los eventos adversos reflejó las reacciones gastrointestinales conocidas a la octreotida.

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

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

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

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

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

Tumores GEP

El programa de estudios clínicos de Sandostatin® LAR® en tumores GEP consistió en un estudio clínico controlado (SMSE 351) que se llevó a cabo en pacientes con síndrome carcinoide maligno con síntomas controlados con Sandostatin® subcutáneo. El estudio SMSE351 fue un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego y multicéntrico sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de varios niveles de dosis de Sandostatin® LAR® (dosis de 10, 20 y 30 mg) administradas a intervalos de 4 semanas en comparación con Sandostatin® subcutáneo abierto. Se inscribieron 93 pacientes y 80 completaron el estudio.

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

Con Sandostatin® LAR®, se observó un nivel de eficacia similar al logrado con Sandostatin® subcutáneo después de la 5^{ta} y la 6^{ta} inyección en las semanas 20 y 24, respectivamente, y en el criterio de valoración (ver Tabla 1).

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

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

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

Criterio de valoración = última evaluación post-inicial no faltante

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

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

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

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

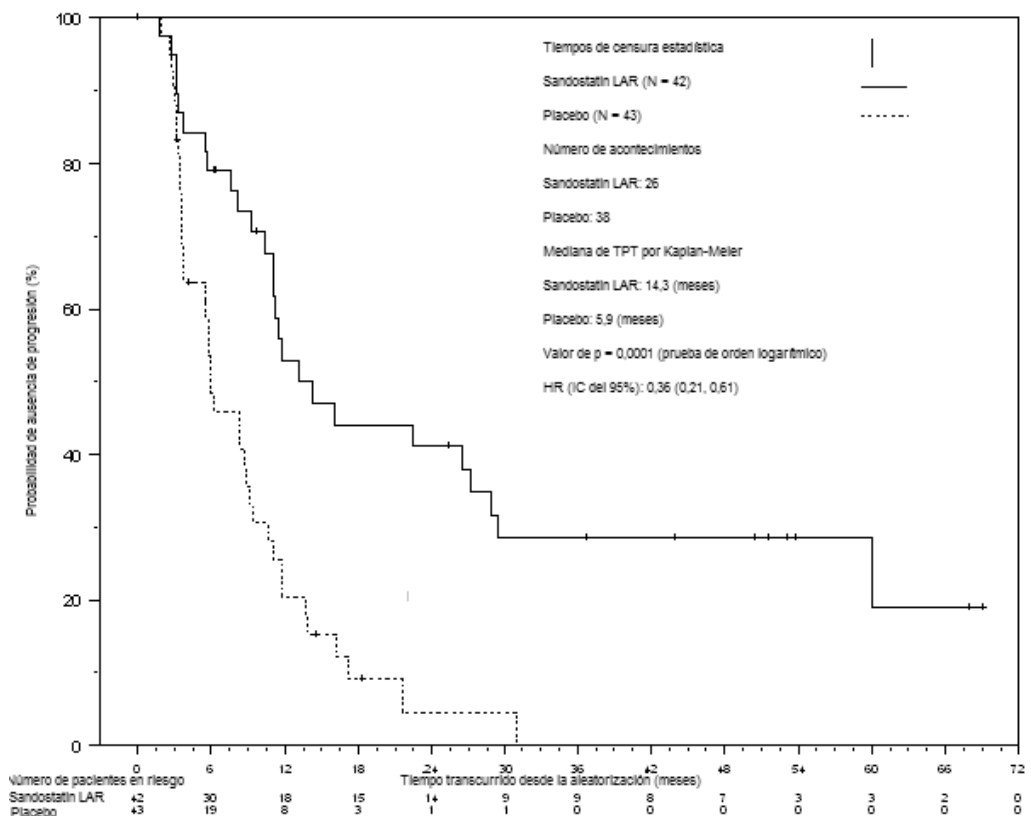
Los criterios de inclusión principales fueron: pacientes vírgenes de tratamiento, tumores neuroendocrinos/carcinomas histológicamente confirmados, inoperables localmente o metastásicos bien diferenciados; funcionalmente activos o inactivos; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen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

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

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

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

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



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

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

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

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

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

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

Tratamiento de adenomas pituitarios secretores de TSH

Sandostatin® LAR®, en inyección i.m. cada 4 semanas, ha mostrado que suprime las hormonas tiroideas elevadas, normaliza la TSH y mejora los signos y síntomas clínicos del hipertiroidismo en pacientes con adenomas secretores de TSH. Los efectos del tratamiento de Sandostatin® LAR® mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y luego de 28 días de tratamiento y un beneficio del tratamiento continuado durante hasta 6 meses.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

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

Genotoxicidad

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

Carcinogénesis / toxicidad crónica

En los estudios en ratas tratadas con dosis diarias de hasta 1,25 mg/Kg de Sandostatin® s.c. se observaron fibrosarcomas en el lugar de la inyección al cabo de 52, 104 y 113/116 semanas, sobre todo en los machos. Las ratas de comparación también mostraron tumores locales; sin embargo, el

atribuyó a una displasia fibrosa causada por el efecto irritante sostenido en los lugares de inyección, y potenciado por la acidez del vehículo de ácido láctico y manitol. Esta reacción tisular inespecífica pareció limitarse a la rata. No se observaron lesiones neoplásicas ni en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/Kg de Sandostatin® durante 99 semanas ni en los perros tratados con inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogénesis de 116 semanas en ratas tratadas con Sandostatin® s.c. también reveló la formación de adenocarcinomas en el endometrio uterino, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis más alta de 1,25 mg/Kg diarios. Este hallazgo se acompañó de una elevada incidencia de endometritis, una disminución de la cantidad de cuerpos lúteos, una disminución de los adenomas mamarios y la presencia de dilatación luminal y glandular uterina, sugiriendo un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los hallazgos de tumores de carácter endocrino son específicos de la rata y no revisten importancia para la utilización del medicamento en el ser humano.

Toxicidad durante la reproducción

Para obtener información sobre toxicidad para la reproducción, (ver Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil”).

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. Ver “INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN”.

Acromegalia

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

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

Para los pacientes cuyas concentraciones de GH son consistentemente inferiores a 1 µg/ L, cuyas concentraciones séricas de IGF-1 se normalizaron y en quienes la mayoría de los signos o síntomas reversibles de acromegalia han desaparecido después de 3 meses de tratamiento con 20 mg, se pueden administrar 10 mg de Sandostatin® LAR® cada 4 semanas.

Sin embargo, particularmente en este grupo de pacientes, se recomienda controlar de cerca el control adecuado de las concentraciones séricas de GH e IGF 1, y los signos / síntomas clínicos con esta dosis baja 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.

Tumores endócrinos gastro- entero-pancreáticos

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados con tumores neuroendocrinos gastro-entero-pancreáticos funcionales

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

Para los pacientes en los que los síntomas y los marcadores biológicos están bien controlados después de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse 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 al tratamiento de los tumores gastro-entero-pancreáticos con Sandostatin® LAR® aumentan, se recomienda una administración adicional de Sandostatin® s.c. a la dosis utilizada con el tratamiento con Sandostatin® LAR®. Esto 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.

Tratamiento de adenomas secretores de TSH

El tratamiento con Sandostatin® LAR® se debe iniciar a la dosis de 20 mg a intervalos de 4 semanas durante 3 meses antes de considerar un ajuste de dosis. Después se ajusta la dosis en base a la TSH y la respuesta de las hormonas tiroideas.

Poblaciones especiales

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 octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin® LAR® en pacientes con cirrosis hepática.

Insuficiencia renal

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

General

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

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

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

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

Eventos cardiovasculares

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

Eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin® y puede estar asociado con colecistitis y dilatación de las vías biliares (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Además, se han informado casos de colangitis como una complicación de la colelitiasis en pacientes a los cuales se les ha administrado Sandostatin® LAR® en el periodo posterior a la comercialización.

Se recomienda llevar a cabo una ecografía de la vesícula biliar antes y a intervalos de 6 meses durante el tratamiento con Sandostatin® LAR®.

Metabolismo de la glucosa

Como Sandostatin® LAR® inhibe la liberación de hormona del crecimiento, glucagón 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. Hipoglucemia ha sido también reportada.

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

Contenido en sodio

Sandostatin® LAR® contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

PRECAUCIONES

Interacciones

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

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

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

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

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

Uso concomitante con análogos de somatostatina radiactiva

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

La somatostatina y sus análogos, como octreotida, se unen competitivamente a los receptores de somatostatina y pueden interferir con la eficacia de los análogos de somatostatina radioactiva.

La administración de Sandostatin® LAR® debe evitarse durante al menos 4 semanas antes de la administración de Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótido, un ligando radiofarmacéutico con afinidad a los receptores de somatostatina. Si es necesario, los pacientes pueden ser tratados con análogos de somatostatina de acción corta hasta 24 horas antes de la administración de oxodotreótido de lutecio (¹⁷⁷Lu).

Después de la administración de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótido, el tratamiento con Sandostatin® LAR® puede reanudarse dentro de las 4 a 24 horas y debe suspenderse nuevamente 4 semanas antes de la próxima administración de lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotreótido.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil.

Embarazo

No se han realizado estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Si bien se ha notificado durante la farmacovigilancia un número limitado de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, se desconoce el desenlace del embarazo en la mitad de estos casos. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre del embarazo en forma de 100 a 300 µg diarios de Sandostatin® por vía subcutánea o 20-30 mg mensuales de Sandostatin® LAR®. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales, aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos provocados. No se registraron anomalías congénitas ni malformaciones debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con un desenlace conocido.

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

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

Datos en animales

Se han realizado estudios de reproducción con Sandostatin® LAR® en ratas y conejos a dosis parenterales de hasta 1 mg/kg de peso corporal por día. Se observó cierto retraso en el crecimiento fisiológico en las crías de ratas, que fue transitorio y muy probablemente atribuible a la inhibición de la GH provocada por una actividad farmacodinámica excesiva. No hubo evidencia de efectos teratogénicos, embrionarios/fetales u otros efectos reproductivos debido a la octreotida.

Las microesferas carecían de efectos toxicológicos reproductivos cuando se probaron en estudios estándar de toxicidad reproductiva en ratas y conejos.

Lactancia

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

Mujeres y hombres en edad fértil.

Se desconoce si la octreotida tiene un efecto en la fertilidad humana. La octreotida no tuvo ningún efecto en la fertilidad de las ratas macho y hembra en dosis hasta de 1 mg/Kg de peso corporal por día (ver “Embarazo y Datos en animales”)

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, astenia/fatiga o cefalea.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los estudios clínicos con la octreotida consistieron en diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y constipación. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos, dolor localizado, sedimento biliar, disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotrófina [TSH], T4 total y T4 libre), heces blandas, trastorno de la tolerancia a la glucosa, vómito, astenia e hipoglucemia. Se notificaron de forma frecuente reacciones asociadas al lugar de inyección que incluyen dolor, quemazón, enrojecimiento, hematoma, hemorragia, prurito o hinchazón en pacientes que reciben Sandostatin® LAR®; sin embargo, estos efectos no requirieron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

La tabla 2 agrupa las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con octreotida.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los estudios clínicos

Las reacciones adversas al fármaco que surgen de estudios clínicos (Tabla 2) se enumeran en función de la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA (*Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities* [Diccionario Médico para Actividades Reguladoras]). Dentro de cada clasificación por órganos, aparatos y sistemas, las reacciones adversas al fármaco se jerarquizan por frecuencia, con la reacción más frecuente al principio. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al fármaco se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención (CIOMS, Council for International Organization of Medical Services [Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas] III): *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10.000$),

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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 estudios clínicos

Trastornos endocrinos	
<i>Frecuentes</i>	Hipotiroidismo, desórdenes tiroideos (por ej.: descenso de los niveles de TSH, de T4 total y de T4 libre).
Trastornos cardiacos	
<i>Frecuentes:</i>	Bradicardia
<i>Poco frecuentes</i>	Taquicardia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
<i>Frecuentes</i>	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, constipación, flatulencia.
<i>Frecuentes:</i>	Dispepsia, vómito, distensión abdominal, esteatorrea, heces blandas, decoloración de heces.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea
<i>Frecuentes:</i>	Vértigo
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy frecuentes:</i>	Colelitiasis
<i>Frecuentes:</i>	Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos en el metabolismo y la nutrición	
<i>Muy frecuentes:</i>	Hiperglucemia.
<i>Frecuentes:</i>	Hipoglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, disminución del apetito
<i>Poco frecuentes:</i>	Deshidratación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacción en el sitio de la inyección.
<i>Frecuentes:</i>	Astenia
Estudios clínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Niveles de transaminasas incrementados

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

Se han obtenido las siguientes reacciones adversas al fármaco durante la experiencia post comercialización con Sandostatin® LAR® a través de reportes de casos espontáneos y casos contemplados en la literatura. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular su frecuencia de manera confiable, que, por ende, se clasifica como desconocida. Se enumeran las reacciones adversas al fármaco según la clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA. Dentro de cada clasificación por órganos, aparatos o sistemas, las ADR se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 3: Reacciones adversas según reportes espontáneos

Trastornos de la sangre y el	Trombocitopenia
-------------------------------------	-----------------

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

sistema linfático	
Sistema inmune	Reacción anafiláctica, 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 sérica y de gamma glutamil transferasa.

DESCRIPCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS SELECCIONADOS

Desórdenes gastrointestinales y de nutrición

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.

Desórdenes biliares y reacciones relacionadas

Los análogos de la somatostatina han mostrado un efecto inhibitorio sobre la contractibilidad de la vesícula biliar y una disminución en la secreción de bilis, lo cual puede conducir a anomalías de la vesícula biliar o presencia de sedimento biliar.

En el 15% al 30% de los pacientes tratados con Sandostatin® s.c. a largo plazo se ha señalado la formación de cálculos biliares. La prevalencia en la población (en edades de 40 a 60 años) es de un 5–20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin® LAR® en pacientes con acromegalia o tumores gastro-entero-pancreáticos, parece indicar que este tratamiento no aumenta la incidencia de colelitiasis en comparación con el tratamiento por vía s.c.

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® en referencia a la formación de cálculos biliares”).

Pancreatitis

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.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es un evento adverso común con el uso de análogos de la somatostatina. 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”).

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección, incluyendo dolor, enrojecimiento, hemorragia, prurito, hinchazón o induración fueron reportados en pacientes que recibían Sandostatin® LAR®. Sin embargo, estos eventos no requirieron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

Trombocitopenia

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

El tratamiento de la sobredosificación es sintomático.

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

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

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

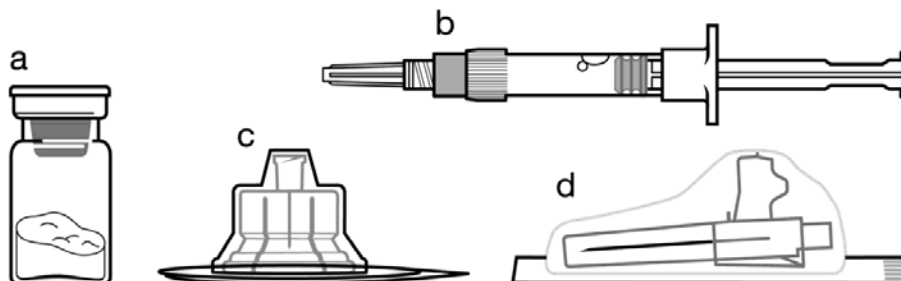
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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

Instrucciones para la inyección intramuscular de Sandostatin® LAR®

Sólo para inyección intraglútea profunda.

Contenido:



- a Un vial de Sandostatin® LAR®
- b Una jeringa prellenada con la solución del vehículo para la reconstitución del producto
- c Un adaptador para el vial para la reconstitución del producto
- d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad

Hay 3 acciones críticas en la reconstitución de Sandostatin® LAR®. **No seguirlos puede resultar en una falla en administrar el producto apropiadamente.**

El kit de inyección debe alcanzar **temperatura ambiente**. Remover el kit de inyección de la heladera y dejar que el kit llegue a temperatura ambiente por un tiempo mínimo de 30 minutos antes de la reconstitución, pero no exceder las 24 horas. Después de agregar la solución del diluyente, asegurar que el polvo se encuentre totalmente saturado dejando el vial quieto por 5 minutos.

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

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

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

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

Etapa 1

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

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



Etapa 2

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



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

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

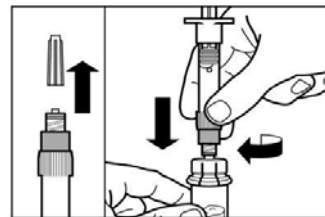


Levante el soporte del adaptador con un movimiento vertical.

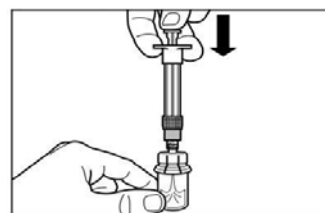


Etapa 3

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



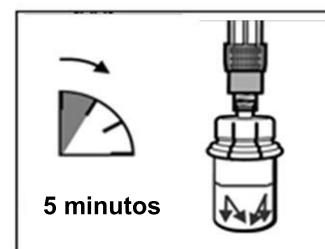
Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el diluyente de la jeringa al vial.



Etapa 4

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

En esta etapa prepare el paciente para la inyección

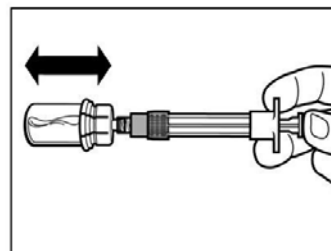


Etapa 5

Al terminar la saturación, vuelva a asegurarse que el émbolo esta presionado hasta el fondo

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

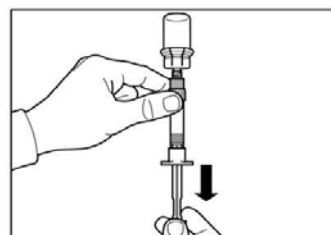
El polvo debe estar completamente suspendido en el vehículo (suspensión lechosa homogénea). En caso contrario, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.



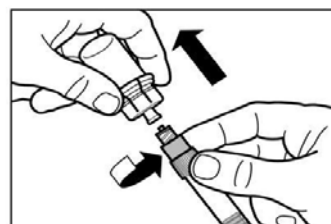
Etapa 6

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

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



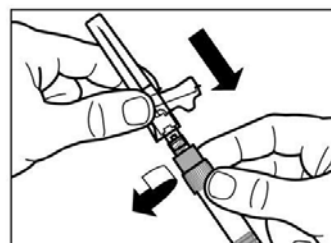
Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



Etapa 7

Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.

Agite suavemente la jeringa para asegurar una suspensión lechosa uniforme.

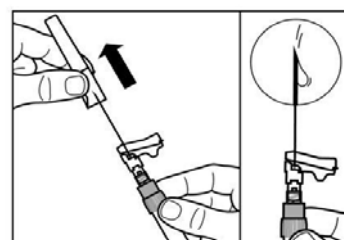


Quite el capuchón protector de la aguja.

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

Proceda inmediatamente a la etapa 8 para su administración al paciente.

Cualquier retraso puede dar lugar a la sedimentación.



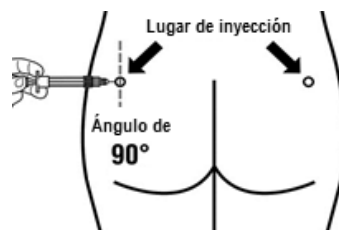
Etapa 8

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

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

Tire lentamente del émbolo hacia afuera para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, (reposicionar si un vaso sanguíneo ha sido perforado)

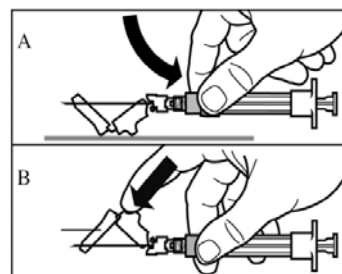
Apriete el émbolo con presión constante hasta que la jeringa este vacía. Retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad como se indica en la Etapa 9.



Etapa 9

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

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



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

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

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

Cálculos biliares sintomáticos: Sandostatin® LAR® puede ser interrumpido o continuado, dependiendo de la reevaluación de la relación riesgo / beneficio. En los dos casos, los cálculos biliares deberán ser tratados como cualquier otro cálculo biliar sintomático. Desde el punto de vista médico, ello podría incluir un tratamiento combinado con ácidos biliares (p. ej.: ácido quenodesoxicólico

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

conjuntamente con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o monoterapia con ácido usodesoxicólico [UDCA]) asociado con un control por ultrasonido hasta tanto los cálculos hayan desaparecido completamente. Para definir la posología y la duración del tratamiento, por favor consultar la información de prescripción aprobada para CDCA y/o UDCA.

INCOMPATIBILIDADES:

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

PRESENTACIONES

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

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura entre 2° y 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

Elaborado en:

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

Elaborador del disolvente: Abbott Biologicals B.V., Olst, Países Bajos. Industria Holandesa.

Acondicionado en:

Abbott Biologicals B.V., Olst, Países Bajos.

o

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

CDS: Modificación de la fórmula + 14 Feb 2023
Tracking Number: NA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. SANDOSTATIN LAR EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:57 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:34:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

SANDOSTATIN®

OCTREOTIDA

Inyectable

Venta bajo receta

FÓRMULA

Ampollas:

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

Octreotida (como acetato)0,1 mg

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

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

ACCION TERAPÉUTICA

Octapéptido sintético análogo de la somatostatina. Código ATC: H01CB02.

INDICACIONES

Tratamiento sintomático y reducción de los niveles plasmáticos de hormona del crecimiento y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia insuficientemente controlados por cirugía, radioterapia o tratamiento con un agonista de la dopamina.

El tratamiento con Sandostatin® está asimismo indicado en pacientes acromegálicos no aptos para la cirugía o que no quieren someterse a ella o en el período intermedio hasta que la radioterapia sea plenamente eficaz.

Alivio de síntomas asociados a tumores endocrinos funcionales gastroenteropancreáticos:

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

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

Tratamiento de la diarrea refractaria asociada al SIDA.

Prevención de las complicaciones tras cirugía pancreática.

Manejo de emergencias para detener la hemorragia y proteger de nuevos sangrados característicos de várices gastroesofágicas en pacientes con cirrosis.

Sandostatin® debe ser usado en asociación con un tratamiento específico como la escleroterapia endoscópica.

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

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

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

En los sujetos sanos, Sandostatin® ha mostrado inhibir:

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

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

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

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

Farmacodinamia

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

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

VIPomas: La característica bioquímica de estos tumores es la hiperproducción de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de Sandostatin® conlleva un alivio de la molesta diarrea secretora, típica de este estado, con la consiguiente mejoría de la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejoría de las anomalías electrolíticas asociadas,

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

p. ej., hipocalemia, con lo que se puede interrumpir la administración de líquidos por vía entérica y parenteral y la suplementación de electrolitos. En algunos pacientes, la exploración por tomografía computarizada indica un enlentecimiento o detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción de este, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejoría clínica suele ir acompañada de una reducción de los niveles de VIP en plasma, que pueden caer dentro del margen normal de referencia.

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

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

Insulinomas: La administración de Sandostatin® produce una caída de la insulina inmunorreactiva circulante que, sin embargo, puede ser de corta duración (2 horas aproximadamente). En pacientes con tumores operables, Sandostatin® puede ser útil para restablecer y mantener la normoglucemia 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 de Crecimiento (GRF) solo o en combinación con otros péptidos activos. Sandostatin® produce una mejoría de las características y síntomas de la acromegalia resultante. Ello se debe probablemente a la inhibición del GRF y de la secreción de hormona de crecimiento (GH), pudiendo acompañarse de una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

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

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

En pacientes que presentan hemorragias por várices gastroesofágicas debidas a cirrosis subyacente la administración de Sandostatin® combinado con un tratamiento específico (p. ej.: escleroterapia) se asocia a un mejor control de la hemorragia y el re-sangrado temprano, reduce la necesidad de

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

transfusión y mejora la supervivencia 5 días. Mientras que el modo preciso de acción de Sandostatin® no está completamente dilucidado, se postula que Sandostatin® reduce el flujo esplénico de sangre a través de la inhibición de las hormonas vaso-activas (p. ej.: VIP, glucagón).

Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

Datos de toxicidad preclínica

Toxicidad tras dosis repetidas

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

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

Genotoxicidad

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

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

vivo, no se observó actividad clastogénica en la médula ósea de ratones tratados con la octreotida por vía intravenosa (ensayo de micronúcleos), ni tampoco signos de genotoxicidad en ratones machos en un ensayo de reparación de ADN en cabezas de espermatozoides.

Carcinogenia/toxicidad crónica

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

El estudio de carcinogenicidad de 116 semanas en ratas tratadas con octreotida S.C. también reveló la formación de adenocarcinomas en el endometrio uterino, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis más alta de 1,25 mg/Kg diarios. Este hallazgo se acompañó de una elevada incidencia de endometritis, una disminución de la cantidad de cuerpos lúteos, una disminución de los adenomas mamarios y la presencia de dilatación glandular y luminal uterina, sugiriendo un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los hallazgos de tumores mediados por hormonas son específicos de la rata y no revisten importancia para la utilización del medicamento en el ser humano.

Reproducción

Para obtener información sobre toxicidad para la reproducción, ver “Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil”.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Acromegalia

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

Si al cabo de 3 meses de tratamiento inicial con Sandostatin® no se ha conseguido una reducción importante de las concentraciones de IGF-1 y/o GH y no han mejorado los síntomas clínicos, debe suspenderse el tratamiento.

Tumores Endocrinos Gastroenteropancreáticos

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

0,2 mg 3 veces al día. En circunstancias excepcionales pueden requerirse dosis mayores. Las dosis de mantenimiento deben adaptarse individualmente.

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

Diarrea refractaria asociada con el SIDA

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

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

Complicaciones de la cirugía pancreática

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

Várices gastroesofágicas hemorrágicas

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

Pacientes cirróticos con sangrado secundario a várices gastroesofágicas han tolerado bien la infusión I.V. continua de dosis de Sandostatin® de hasta 50 µg/hora durante 5 días (ver “SOBREDOSIFICACIÓN”).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o mayores)

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con Sandostatin® en niños es muy limitada.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a octreotida o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Generales

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

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) en las mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes en edad fértil que, en caso de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con la octreotida (ver “Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil”).

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

Acontecimientos cardiovasculares

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

Acontecimientos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin® y puede estar asociado con colecistitis y dilatación de los conductos biliares (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Además, se han informado casos de colangitis como una complicación de la colelitiasis en pacientes a los cuales se les ha administrado Sandostatin® en el periodo de post-comercialización.

Por lo tanto, se recomienda efectuar una ecografía de la vesícula antes del tratamiento con Sandostatin® y, posteriormente, cada 6 a 12 meses durante el mismo.

Tumores Endocrinos Gastroenteropancreáticos

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

Metabolismo de la glucosa

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

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

Estos pacientes deberán ser rigurosamente observados al introducir el tratamiento con Sandostatin® y a cada cambio de la dosis. Las fluctuaciones notables de las concentraciones de

glucosa sanguínea pueden ser posiblemente reducidas mediante la administración de dosis más pequeñas y más frecuentes de Sandostatin®.

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

Várices esofágicas

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

Reacciones en el sitio de inyección

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

Nutrición

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

Algunos pacientes tratados con la octreotida han presentado reducciones de las concentraciones de vitamina B₁₂ y resultados anormales de las pruebas de Schilling. En los pacientes con antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, se recomienda vigilar las concentraciones de esta vitamina.

PRECAUCIONES

Interacciones

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

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

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

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

Datos publicados limitados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las formas del citocromo P450,

posiblemente debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Como no se puede excluir este efecto con la octreotida, deben utilizarse con cautela los medicamentos metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 que presentan un bajo índice terapéutico (p. ej.: quinidina y terfenadina).

Uso concomitante con análogos radioactivos de Somastatina

La somatostatina y sus análogos, como octreótida, se unen competitivamente a los receptores de somatostatina y pueden interferir con la eficacia de los análogos de somatostatina radioactiva.

La administración de Sandostatin® debe evitarse durante 24 horas antes de la administración de Lutecio (¹⁷⁷Lu) oxodotretida, un ligando radiofarmacéutico de los receptores de somatostatina.

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad fértil

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

Sandostatin® debe recetarse a mujeres embarazadas únicamente cuando lo exijan las circunstancias (ver “Datos en animales”).

Datos en animales

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

Lactancia

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

Mujeres y hombres en edad fértil.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

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

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

Cuadro 1 - Reacciones adversas notificadas durante los estudios clínicos

Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
<i>Frecuentes:</i>	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces blandas, heces decoloradas.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	Cefalea.
<i>Frecuentes:</i>	Mareos.
Trastornos endocrinos	
<i>Frecuentes:</i>	Hipotiroidismo, desórdenes tiroideos (p. ej.: disminución de la concentración de TSH, T4 total y T4 libre).
Trastornos hepatobiliares	
<i>Muy frecuentes:</i>	Colelitiasis.
<i>Frecuentes:</i>	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	

<i>Muy frecuentes:</i>	Hiperglucemia.
<i>Frecuentes:</i>	Hipoglucemia, trastorno de la tolerancia a la glucosa, disminución del apetito.
<i>Poco frecuentes:</i>	Deshidratación.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
<i>Muy frecuentes:</i>	Reacción en el sitio de inyección.
<i>Frecuente</i>	Astenia.
Pruebas complementarias	
<i>Frecuentes:</i>	Aumento de transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Frecuentes:</i>	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Frecuentes:</i>	Disnea.
Trastornos cardíacos	
<i>Frecuentes:</i>	Bradicardia.
<i>Poco frecuentes:</i>	Taquicardia.

Farmacovigilancia

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

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

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

DESCRIPCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS SELECCIONADOS

Desórdenes gastrointestinales y de nutrición

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

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

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

Desórdenes biliares y reacciones relacionadas

Los análogos de la somatostatina han mostrado un efecto inhibitorio sobre la contractibilidad de la vesícula biliar y una disminución en la secreción de bilis, lo cual puede conducir a anomalías de la vesícula biliar o presencia de sedimento biliar. Se estima que, con el tratamiento con Sandostatin®, la incidencia de colelitiasis es del 15 al 30%, mientras que la incidencia en la población general es del 5 al 20%. En los pacientes tratados con Sandostatin®, la presencia de cálculos biliares o de sedimento biliar es normalmente asintomática. Los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente. (Ver “Recomendaciones para la asistencia de los pacientes durante el tratamiento con SANDOSTATIN® en referencia a la formación de cálculos biliares”)

Reacciones en el sitio de inyección

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

Desórdenes cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con el uso de análogos de la somatostatina. 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”).

Pancreatitis

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

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 Sandostatin® i.v. en pacientes con cirrosis de hígado. Esta condición es reversible luego de la discontinuación del tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se ha notificado un número limitado de casos de sobredosificación accidental de Sandostatin® en adultos y niños. En los adultos, las dosis variaron de 2400 a 6000 µg/día administrado por infusión continua (100-250 µg/hora) o inyección subcutánea (1000 µg 3 veces al día). Se notificaron las siguientes reacciones adversas: arritmia, hipotensión, paro cardíaco, hipoxia cerebral, pancreatitis, hepatitis, esteatosis, diarrea, adinamia, letargo, pérdida de peso, hepatomegalia y acidosis láctica. Se notificaron bloqueos auriculoventriculares (incluido el bloqueo auriculoventricular completo) en pacientes que recibieron dosis más altas de infusión continua (100 µg/hora) y / o bolo de Sandostatin® por vía intravenosa (bolo de 50 µg seguido de infusión continua de 50 µg/hora).

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

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

Tratamiento

El tratamiento de la sobredosificación debe ser sintomático. Los pacientes que recibieron dosis de octreotida intravenosa superiores a las recomendadas tienen un mayor riesgo de bloqueo auriculoventricular de grado superior y deben mantenerse bajo una monitorización cardíaca adecuada.

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

Recomendaciones para la asistencia de los pacientes durante el tratamiento con Sandostatin® en referencia a la formación de cálculos biliares

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

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

4. Tratamiento de pacientes con formación de cálculos biliares en asociación con Sandostatin®:

I. Cálculos biliares asintomáticos:

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

II. Cálculos biliares sintomáticos:

Sandostatin® puede ser interrumpido o continuado según la re-evaluación del cociente beneficio/riesgo. En los 2 casos los cálculos biliares se tratarán como cualquier otro cálculo biliar sintomático. Desde el punto de vista médico, ello incluye un tratamiento combinado con ácidos biliares (p. ej.: ácido quenodesoxicólico junto con ácido ursodesoxicólico o monoterapia con ácido urodesoxicólico [UDCA]) asociado a monitorización ultrasónica hasta que los cálculos hayan desaparecido completamente. Para definir la posología y la duración del tratamiento, por favor consultar la información de prescripción aprobada para CDCA y/o UDCA.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Administración subcutánea

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

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

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

Infusión intravenosa

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

La estabilidad física y química de Sandostatin® (acetato de octreotida) es de 24 horas en soluciones fisiológicas o soluciones estériles de dextrosa (glucosa) al 5% en agua. Sin embargo, como Sandostatin® puede afectar la homeostasis de la glucosa, se recomienda utilizar soluciones fisiológicas en vez de soluciones de dextrosa. La estabilidad física y química de las soluciones diluidas es de por lo menos 24 horas a una temperatura inferior a 25°C. Por razones microbiológicas, es preferible utilizar la solución diluida de inmediato; de lo contrario, el usuario es responsable de conservarla entre 2 y 8°C hasta usarla. La solución debe regresar a temperatura ambiente antes de su administración.

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

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

Incompatibilidades

Octreotida no es estable en solución de nutrición parenteral total. No se recomienda mezclar otros productos medicinales junto con octreotida en la misma bolsa de infusión o en la misma cánula. Se han reportado incompatibilidades físicas (p.ej. con pantoprazol).

PRESENTACIONES

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar de 2 a 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

Para uso diario, pueden conservarse a menos de 30°C o de 25°C hasta 2 semanas.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

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

® Marca Registrada

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

o

Delpharm Dijon, Quetigny, Francia. Industria francesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

CDS: Modificación fórmula + 14-Feb-2023

Tracking Number: NA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. SANDOSTATIN EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:35:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:35:11 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**SANDOSTATIN®
OCTREOTIDA**

Inyectable
Venta bajo receta

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

Fórmula

Ampollas:

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

Octreotida (como acetato)0,1 mg

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

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

En este prospecto:

¿Qué es Sandostatin® y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Sandostatin®?

¿Cómo administrar Sandostatin®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Sandostatin®?

Presentaciones

¿Qué es Sandostatin® y para qué se utiliza ?

¿Qué es Sandostatin®?

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

¿Para qué se utiliza Sandostatin®?

- Para tratar la **acromegalia**, una condición donde el cuerpo produce demasiada hormona de crecimiento. Normalmente, la hormona de crecimiento controla el crecimiento de los tejidos, órganos y huesos. El exceso de la hormona de crecimiento conduce a un aumento en el tamaño de los huesos y tejidos, especialmente en las manos y los pies. Mediante la disminución de los niveles

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

de la hormona de crecimiento, Sandostatin® reduce notablemente los síntomas de la acromegalia; que incluyen dolor de cabeza, sudoración excesiva, entumecimiento de las manos y los pies, cansancio y dolor en las articulaciones.

- Para aliviar los síntomas asociados con algunos **tumores del tracto gastrointestinal** (por ejemplo, tumores carcinoides, VIPomas, glucagonomas, insulinomas, gastrinomas, GRFomas). En estas condiciones, hay sobreproducción de algunas hormonas específicas y otras sustancias relacionadas por el estómago, los intestinos, o el páncreas. Esta sobreproducción altera el equilibrio hormonal natural del cuerpo, y da lugar a una variedad de síntomas, tales como sofocos, diarrea, presión arterial baja, erupción cutánea y pérdida de peso. El tratamiento con Sandostatin® ayuda a controlar estos síntomas.
- Para controlar la **diarrea en pacientes con SIDA resistentes al tratamiento convencional**. El tratamiento con Sandostatin® ayuda a controlar la cantidad de heces en pacientes con SIDA con diarrea que no responden al tratamiento convencional.
- Para prevenir **complicaciones después de la cirugía del páncreas**. El tratamiento con Sandostatin® ayuda a disminuir el riesgo de complicaciones (por ejemplo, un absceso en el abdomen, inflamación del páncreas) después de la cirugía.
- Para detener el sangrado y para protegerlo del **re-sangrado por la rotura de las várices gastroesofágicas** en pacientes que sufren de cirrosis (enfermedad hepática crónica). El tratamiento con Sandostatin® ayuda a controlar el sangrado y reducir la necesidad de transfusión.

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Sandostatin®?

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

Lea las siguientes explicaciones antes de usar Sandostatin®.

No use Sandostatin®:

- Si es hipersensible (alérgico) a Octreotida o a cualquiera de los otros ingredientes de Sandostatin® que figuran en este prospecto.

Advertencias y precauciones

- Informe a su médico si está tomando otros medicamentos para controlar la presión arterial (betabloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio) o agentes para controlar el equilibrio hidroelectrolítico. Es posible que sea necesario realizar ajustes de la dosis.
- Si usted sabe que tiene cálculos biliares en este momento, o si los ha tenido anteriormente, complicaciones como fiebre, escalofríos, dolor abdominal, o amarillamiento de la piel u ojos, informe a su médico, ya que el uso prolongado de Sandostatin® puede provocar la formación de cálculos. Su médico debería controlarle la vesícula biliar en forma periódica.
- Informe a su médico si usted sabe que padece diabetes, ya que Sandostatin® puede afectar los niveles de azúcar en sangre. Si padece diabetes, sus niveles de azúcar deben controlarse con frecuencia.
- Cuando Sandostatin® se usa para tratar el sangrado de várices gastroesofágicas, el control del nivel de azúcar en sangre es obligatorio.
- Si tiene antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, su médico debería controlar su nivel de B₁₂ en forma periódica.
- Si recibe tratamiento a largo plazo con Sandostatin®, su médico debería controlar su función tiroidea con frecuencia.

RE-2024-36298473-APN-DTD#JGM

Toma de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos, incluidas vacunas o productos biológicos)

Sandostatin® puede interferir con algunos otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos medicamentos obtenidos sin receta.

Por lo general, puede continuar tomando otros medicamentos durante el tratamiento con Sandostatin®. Sin embargo, algunos medicamentos como cimetidina, ciclosporina, bromocriptina, quinidina y terfenadina pueden verse afectados por Sandostatin®.

Si está tomando un medicamento para controlar la presión arterial (p. ej., un beta bloqueante o un bloqueador de los canales del calcio) o un agente para controlar el equilibrio hidroelectrolítico, es posible que el médico deba ajustar la dosis.

Si usted padece diabetes, es posible que su médico deba ajustar el tratamiento antidiabético.

Si va a recibir tratamiento con radiofármacos de lutecio, su médico puede suspender y o adaptar el tratamiento con Sandostatin®

Tomar Sandostatin® con alimentos

Evite las comidas cerca de la hora de la administración de Sandostatin®.

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

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Personas mayores (de 65 años de edad o más)

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

Embarazo y lactancia

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

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Mujeres con capacidad de concebir

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

¿Cómo administrar Sandostatin®?

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

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

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

Inyección subcutánea

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

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

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

Acromegalia

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

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

La dosis a administrar le será indicada por su médico.

Sangrado de várices gastroesofágicas

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

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

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

Si usa más Sandostatin® de lo debido

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

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

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

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

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

Si se olvida de una inyección de Sandostatin®

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

No duplique la dosis para compensar la dosis individual omitida.

Posibles efectos adversos

Al igual que con todo medicamento, los pacientes tratados con Sandostatin® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen. Si experimenta alguno de estos efectos adversos, informe a su médico.

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

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

Algunos efectos adversos pueden ser graves y pueden necesitar atención inmediata

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

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

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

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

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

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

Otros efectos secundarios graves

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

- Reacciones de hipersensibilidad (alérgicas) que incluyen erupción cutánea.

- Un tipo de reacción alérgica (anafilaxis) que puede causar dificultad para tragar o respirar, hinchazón y estremecimiento, con una posible caída de la presión sanguínea con mareos o pérdida de la conciencia.
- Inflamación de la glándula pancreática (pancreatitis).
- Inflamación del hígado (hepatitis); los síntomas pueden incluir color amarillento de la piel y los ojos (ictericia), náuseas, vómitos, pérdida del apetito, sensación general de estar enfermo, comezón, orina de color claro.
- Latidos cardíacos irregulares.
- Bajo número de plaquetas en la sangre; esto puede resultar en un incremento del sangrado o hematomas.

Otros efectos secundarios:

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

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

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

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

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

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

¿Cómo conservar Sandostatin®?

Conservar de 2 a 8°C. Proteger de la luz. No congelar.

Para uso diario, pueden conservarse a menos de 30°C o de 25°C hasta 2 semanas.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Presentaciones

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

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

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

® Marca Registrada

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

o

Delpharm Dijon, Quetigny, Francia. Industria francesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

BPL: Modificación fórmula + 14-Feb-2023

Tracking Number: NA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. SANDOSTATIN EX-2022-127313460- -APN-
DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:35:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:35:31 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SANDOSTATIN® LAR® OCTREOTIDA

Suspensión inyectable
Venta bajo receta

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar “Sandostatin® LAR®”
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades. Puede perjudicarlos, incluso si los síntomas de la enfermedad son similares a los suyos.
Si alguno de los efectos adversos lo afecta de manera severa, o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

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 acetato).....20 mg

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

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

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

Octreotida (como acetato).....30 mg

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

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

En este prospecto

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

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Sandostatin® LAR®?

Forma de utilizar Sandostatin® LAR®

Posibles efectos adversos

Instrucciones de uso y manipulación

¿Cómo conservar Sandostatin® LAR®?

Presentaciones

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

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

Se utiliza para:

- El tratamiento de la acromegalia.
La acromegalia es una condición donde el cuerpo produce mucha hormona del crecimiento. Normalmente esta hormona controla el crecimiento de los tejidos, los órganos y los huesos. Mucha cantidad de esta hormona lleva al incremento del tamaño de los huesos y los tejidos, especialmente en las manos y los pies. Mediante la disminución de los niveles de hormona de crecimiento, Sandostatin® LAR® reduce de manera muy marcada los síntomas de la acromegalia, los cuales incluyen, cefaleas, transpiración excesiva, temblor en las manos y pies, adormecimiento y dolor en las articulaciones. En la mayoría de los casos, la sobreproducción de la hormona de crecimiento se produce por un agrandamiento de la glándula hipofisaria (adenoma hipofisario); el tratamiento con Sandostatin® LAR® puede reducir el tamaño del adenoma.
Sandostatin® LAR® se utiliza para tratar la acromegalia:
 - Cuando otros tipos de tratamientos para la acromegalia (cirugía o radioterapia) no son adecuados o no han funcionado.
 - Después de la radioterapia, para cubrir un período intermedio hasta que esta terapia se hace totalmente efectiva.
- Aliviar algunos síntomas asociados con la producción excesiva, por parte del estómago, páncreas e intestino, de algunas hormonas y otras sustancias.
La producción excesiva de hormonas específicas y otras sustancias puede ser causada por algunas raras condiciones del estómago, del intestino o del páncreas. Estas condiciones desequilibran el balance natural de las hormonas del cuerpo, y dan lugar a una variedad de síntomas, tales como sofocos, diarreas, descenso de la presión sanguínea, rash y pérdida de peso. El tratamiento con Sandostatin® LAR puede ayudar a controlar estos síntomas.
- El tratamiento de tumores neuroendocrinos localizados en el intestino (por ejemplo apéndice, intestino delgado o colon).
Los tumores neuroendocrinos son raros, y pueden encontrarse en diferentes partes del cuerpo. Sandostatin® LAR® es también utilizado para controlar el crecimiento de estos tumores, cuando están localizados en el intestino (por ejemplo, apéndice, intestino delgado y colon).
- El tratamiento de tumores hipofisarios secretores de TSH (Tirotropinomas).
Un exceso de hormona estimulante de la tiroides (TSH) provoca hipertiroidismo. Sandostatin® LAR® se utiliza para tratar personas con tumores pituitarios que producen exceso de hormona estimulante de la tiroides (TSH):
 - cuando otros tipos de tratamientos (cirugía o radioterapia) no son adecuados o no han funcionado;
 - después de la radioterapia, para cubrir el periodo hasta que la radioterapia es completamente efectiva.

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Sandostatin® LAR®?

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

No use Sandostatin® LAR®

Si usted es alérgico al principio activo “octreotida” o a algún otro componente.

Si este es su caso, no use Sandostatin® LAR® e informe a su médico.

Si cree que puede ser alérgico, solicite al médico que lo asesore.

Advertencias y precauciones

- Si usted sabe que tiene cálculos biliares, o los ha padecido en el pasado, o ha experimentado alguna complicación como fiebre, escalofríos, dolor abdominal o amarillamiento de la piel u ojos, 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.
- Si tiene antecedentes de carencia de vitamina B₁₂, su médico vigilará periódicamente su concentración.
- Si usted recibe tratamiento con Sandostatin® LAR® a largo plazo, su médico puede tener que evaluar periódicamente el funcionamiento de su glándula tiroides. Su médico controlará la función de su hígado.
- 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.
- Informe a su médico si está tomando otros medicamentos para el control de la presión arterial (β -bloqueantes o bloqueadores de los canales de calcio) o medicamentos para controlar el equilibrio hidroelectrolítico, ya que puede ser necesario ajustar la dosis.

Administración de otros medicamentos (interacciones con otros medicamentos, incluidas vacunas o productos biológicos)

Sandostatin® LAR® puede interferir con algunos 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, bromocriptina, quinidina y terfenadina.

Si está tomando un medicamento para controlar la presión arterial (p. ej., un betabloqueante o un bloqueador de los canales del calcio) o un agente para controlar el equilibrio hidroelectrolítico, es posible que el médico deba ajustar la dosis.

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

Si va a recibir tratamiento con radiofármacos de lutecio, su médico puede suspender y/o adaptar el tratamiento con Sandostatin® LAR® por un corto período de tiempo.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Personas mayores (de 65 años de edad o más)

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

Embarazo y lactancia

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

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

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

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

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

Pida consejo a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Mujeres con capacidad de concebir

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

Manejo de vehículos y uso de máquinas

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

Contenido de Sodio

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

Forma de utilizar Sandostatin® LAR®

Sandostatin® LAR® sólo puede ser administrado por inyección intraglútea profunda. El lugar de las inyecciones intraglúteas repetidas debe alternarse entre el músculo glúteo derecho y el izquierdo. Las instrucciones de administración de Sandostatin® LAR® como inyección intramuscular figuran al final de este prospecto.

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

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

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

Si usted ha sido tratado con anterioridad satisfactoriamente con Sandostatin® subcutáneo, usted podrá iniciar de inmediato el tratamiento con Sandostatin® LAR®, tal como se describió más arriba.

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

Si usted aplica más Sandostatin® LAR® de lo debido

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

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

Si usted olvida administrarse Sandostatin® LAR®

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

Posibles efectos adversos

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

Algunos efectos adversos podrían ser graves y necesitar atención médica inmediata

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

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

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

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

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

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

Otros efectos adversos serios

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

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad, incluyendo ronchas en la piel (rash cutáneo).
- Un tipo de reacción alérgica (anafilaxis) que puede causar dificultad para tragar o respirar, hinchazón y estremecimiento, con una posible caída de la presión sanguínea con mareos o pérdida de la conciencia.
- 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).
- Bajo número de plaquetas en la sangre; esto puede resultar en un incremento del sangrado o hematomas.

Otros efectos adversos

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

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

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

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

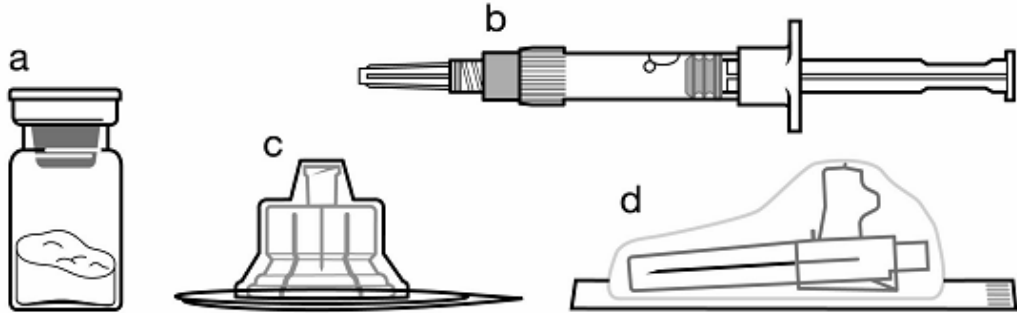
- Malestar estomacal después de comer (dispepsia).
- Vómitos.
- Sensación de estómago lleno.
- Heces grasas (materia fecal grasa).
- Heces blandas.
- Decoloración de las heces.
- Pérdida de apetito.
- Mareos.
- Pérdida de pelo.
- Respiración corta.
- Alteraciones en las pruebas de función hepática.
-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

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

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 intraglótea 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.

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

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

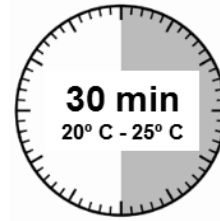
- Siga rigurosamente las instrucciones que se indican a continuación para garantizar la reconstitución adecuada de Sandostatin® LAR® antes de la inyección intraglótea profunda.

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

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

Etapa 1

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



Etapa 2

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



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

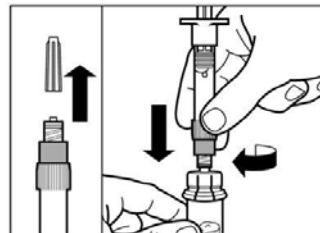


Coloque el adaptador sobre la boca del vial sosteniéndolo por su soporte y presiónelo a fondo hasta encajarlo en el vial (lo que quedará confirmado por un 'clic' audible). Levante el soporte del adaptador con un movimiento vertical.

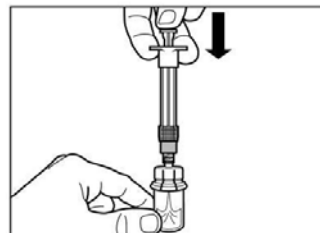


Etapa 3

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



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

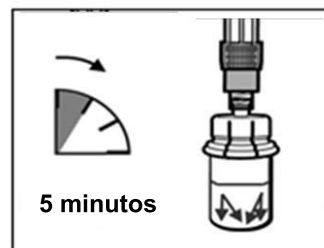


RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

Etapa 4

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

Nota: El émbolo puede ascender debido a un ligero exceso de presión interna en el vial, pero ello es normal. En esta etapa prepare el paciente para la inyección.

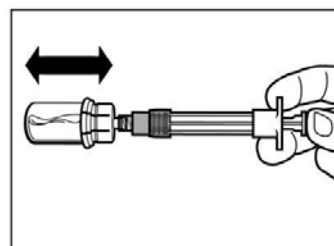


Etapa 5

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

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

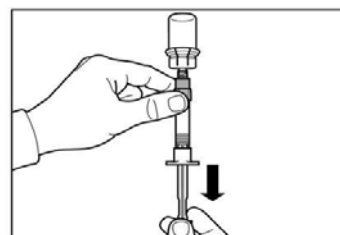
El polvo debe estar completamente suspendido en el vehículo (suspensión lechosa homogénea). En caso contrario, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.



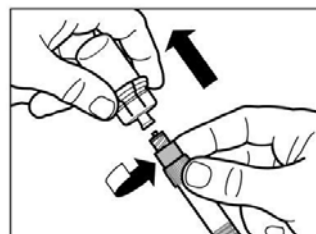
Etapa 6

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

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



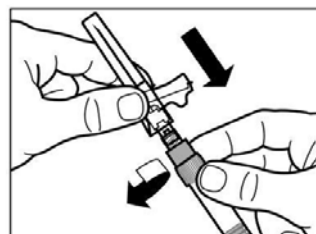
Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



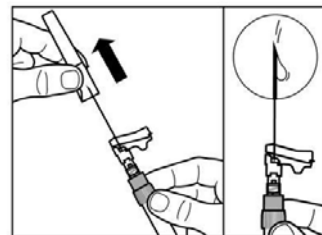
Etapa 7

Enrosque la aguja de seguridad en la jeringa.

Agite suavemente la jeringa para asegurar una suspensión lechosa uniforme.



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



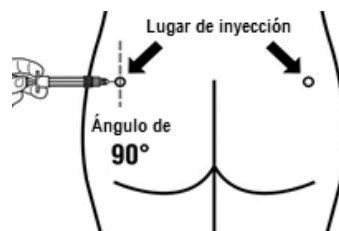
Proceda inmediatamente a la etapa 8 para su administración al paciente. Cualquier retraso puede dar lugar a la sedimentación.

Etapa 8

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

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

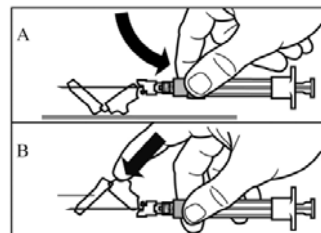
Tire lentamente del émbolo hacia afuera para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo, (reposicionar si un vaso sanguíneo ha sido perforado). Apriete el émbolo con presión constante hasta que la jeringa esté vacía. Retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad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



Etapa 9

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

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



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



¿Cómo conservar Sandostatin® LAR®?

Conservar a temperatura entre 2 a 8°C, Proteger de la luz. No congelar.

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Presentaciones

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

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

RE-2024-36298661-APN-DTD#JGM

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 39.172
®Marca registrada

Elaborado en:

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

Elaborador del disolvente: Abbott Biologicals B.V., Olst, Holanda. Industria
Holandesa.

Acondicionado en:

Abbott Biologicals B.V., Olst, Holanda.

o

Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

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

www.novartis.com.ar

BPL: Modificación de la fórmula + 14 Feb 2023

Tracking Number: NA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. SANDOSTATIN LAR EX-2022-127313460- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:35:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.06.06 19:35:24 -03:00