

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

Departamento de registro farmacéutico

SANDOSTATIN® LAR®

(acetato de octreotida)

10 mg, 20 mg y 30 mg, polvo y disolvente para suspensión inyectable

Prospecto internacional

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
04 SEP 2012
N° Ref: MT 312 503 / 11
N° Registro: B-377/09
Firma Profesional:

Autores:

IPL: Kumari Priyanka S.

BPI: Dr. Nicola Barbara Mertens, Anne-Marie Dujardin,
Sabina Hernandez Penna, Pio Zapella

Aprobación por GLC:

20 de noviembre de 2007, modificado el 4 de mayo de 2010

Fecha de distribución:

20 de mayo de 2010

Número de referencia:

No procede

Versión del documento:

Última

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

Sandostatin® LAR®

Inhibidor de la hormona de crecimiento.

COMPOSICIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA

Principio activo: 10, 20 ó 30 mg de octreotida (péptido libre), 4,15 % del peso nominal del contenido, que equivalen a 4,65 % de acetato de octreotida.

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Polvo: polvo blanco a blanquecino.

Disolvente para suspensión inyectable: solución límpida e incolora.

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

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

Los excipientes se detallan en el apartado EXCIPIENTES.

Es posible que algunas dosis no estén disponibles en todos los países.

INDICACIONES

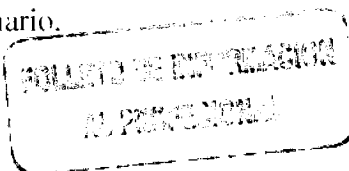
Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- *en los que se ha logrado un control adecuado con Sandostatin® subcutáneo,*
- *en quienes la cirugía o la radioterapia resultan inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario hasta que la radioterapia alcance su eficacia máxima (véase POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).*

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos funcionales, *cuyos síntomas están controlados adecuadamente* con un tratamiento subcutáneo con Sandostatin:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- VIPomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control prequirúrgico de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- GRFomas.

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



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Sandostatin LAR sólo debe administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho (véase INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Acromegalia

En los pacientes en los que se ha logrado un control adecuado con Sandostatin subcutáneo (s.c.) se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas durante 3 meses. El tratamiento con Sandostatin LAR puede iniciarse el día siguiente a la última dosis de Sandostatin s.c. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulínico tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si al cabo de los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y variables bioquímicas (GH, IGF-1) (concentraciones de GH todavía superiores a 2,5 µg/l), la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas.

Si, por el contrario, las concentraciones de GH son constantemente inferiores a 1 µg/l, las concentraciones séricas de IGF-1 son normales y la mayoría de los signos y síntomas reversibles de la acromegalia han cedido al cabo de 3 meses de tratamiento con 20 mg, puede administrarse una dosis de 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. No obstante, en este grupo de pacientes tratados con esta dosis baja de Sandostatin LAR, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones séricas de GH e IGF-1, así como los signos y síntomas clínicos.

En los pacientes que reciben una dosis estable de Sandostatin LAR, deben medirse cada seis meses las concentraciones de GH e IGF-1.

En los pacientes en quienes la cirugía o la radioterapia resulten inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario hasta que la radioterapia alcance su eficacia máxima, se recomienda la administración subcutánea de Sandostatin durante un breve periodo de prueba a fin de evaluar la respuesta y la tolerabilidad sistémica de la octreotida antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR como se describió antes.

Tumores endocrinos gastroenteropancreáticos

Tratamiento de los pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionales

En los pacientes en los que se ha logrado un control adecuado de los síntomas con Sandostatin s.c., se recomienda iniciar el tratamiento con la administración de 20 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas. Después de la primera inyección de Sandostatin LAR, el tratamiento con Sandostatin s.c. deberá continuarse con la dosis previamente eficaz durante 2 semanas.

En los pacientes que no han recibido un tratamiento anterior con Sandostatin s.c., se recomienda iniciar el tratamiento s.c. con una dosis de 0,1 mg tres veces al día durante un periodo breve (aprox. 2 semanas) a fin de evaluar la respuesta y la tolerabilidad sistémica de la

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

octreotida antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR de la forma descrita anteriormente.

En los pacientes en los que se ha logrado un control adecuado de los síntomas y marcadores biológicos al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los pacientes en los que sólo se ha logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin cada 4 semanas.

Durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda administrar adicionalmente Sandostatin s.c. durante los días de recrudecimiento de los síntomas asociados con los tumores gastroenteropancreáticos, utilizando la misma dosis que antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los dos primeros meses de tratamiento, hasta alcanzar concentraciones terapéuticas de octreotida.

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

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas (véase el apartado FARMACODINAMIA). El tratamiento con Sandostatin LAR para el control de un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no altera la exposición total (AUC) a la octreotida tras la administración de Sandostatin s.c. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en los pacientes con insuficiencia renal.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Un estudio en el que se administró Sandostatin por las vías subcutánea e intravenosa mostró que puede disminuir la capacidad de eliminación en los pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en los pacientes con cirrosis hepática.

Uso en ancianos

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

Uso en niños

Es limitada la experiencia sobre el uso de Sandostatin LAR en niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a uno de sus excipientes (véase el apartado EXCIPIENTES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

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 hormona del crecimiento (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 (véase también el apartado EMBARAZO Y LACTANCIA).

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

Acontecimientos cardiovasculares

Se han señalado casos infrecuentes de bradicardia, por lo que puede ser necesario reducir la dosis de medicamentos como betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio o fármacos que controlan el equilibrio hidroelectrolítico.

Acontecimientos biliares

Se ha notificado el desarrollo de colestiasis en un 15 a 30 % de los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con Sandostatin s.c. La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de un 5 a 20 %. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes acromegálicos o con tumores gastroenteropancreáticos sugiere que, en comparación con el tratamiento por vía s.c, Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colestiasis. Se recomienda sin embargo realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo. Cuando se forman cálculos biliares, éstos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente.

(Véase el apartado "Recomendaciones relativas a la colestiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR").



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

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 a la glucosa posprandial. Se ha señalado que, en algunos pacientes tratados con Sandostatin s.c., la administración crónica puede provocar un estado de hiperglucemia persistente.

En los pacientes con diabetes mellitus concomitante de tipo I, Sandostatin LAR afectará probablemente la regulación de la glucosa, reduciendo 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 s.c. puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En los pacientes con insulinomas, dado que la inhibición de la insulina es menos potente y de menor duración que la inhibición de la secreción de GH y de glucagón, la octreotida puede intensificar y prolongar la hipoglucemia. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha vigilancia.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de lípidos de la dieta en algunos pacientes.

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

INTERACCIONES

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

La coadministración de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última.

Algunos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las formas del citocromo P450, probablemente debido a la supresión de la hormona del crecimiento. Como no se puede excluir este efecto con la octreotida, deben utilizarse con cautela los medicamentos metabolizados principalmente por la forma CYP3A4 que presentan un bajo índice terapéutico (p.ej. la quinidina y la terfenadina).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas. Si bien se ha notificado durante la farmacovigilancia un número limitado de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, se desconoce el desenlace del embarazo en la mitad



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

de estos casos. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre del embarazo en forma de 100 a 300 µg diarios de Sandostatin por vía subcutánea o 20-30 mg mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos provocados.

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

Los estudios en animales no indican efectos adversos directos o indirectos en la gestación, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal, aparte de un cierto grado de retraso transitorio del crecimiento fisiológico (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Sandostatin debe recetarse a mujeres embarazadas únicamente cuando lo exijan las circunstancias (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Lactancia

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

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con la octreotida consisten en trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos con la octreotida consistieron en diarrea, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron: mareos, dolor localizado, sedimento biliar, disfunción tiroidea (p.ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre), heces blandas, trastorno de la tolerancia a la glucosa, vómito, astenia e hipoglucemia. En raras ocasiones, el cuadro de los trastornos gastrointestinales se asemeja a la obstrucción intestinal aguda e incluye distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor con la palpación y contractura abdominal.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

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

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 coleditiasis en pacientes tratados a largo plazo con Sandostatin s.c.

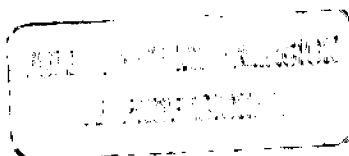
En pacientes acromegálicos y con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización prematura, bajo voltaje, transición R/S, progresión prematura de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo,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

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

Estas reacciones adversas se clasificaron en orden de frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($>1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $<1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1000$); muy raras ($<1/10\ 000$), incluidos los informes aislados. Dentro de cada grupo, las reacciones adversas se clasifican en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia.
Frecuentes:	Dispepsia, vómito, meteorismo, esteatorrea, heces blandas, descoloración de las heces.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Cefalea.
Frecuentes:	Mareos.
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Hipotiroidismo, disfunción tiroidea (p.ej., disminuciones de las concentraciones de TSH, T4 total y T4 libre).
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuentes:	Colelitiasis.
Frecuentes:	Colecistitis, sedimento biliar, hiperbilirrubinemia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Muy frecuentes:	Hiperglucemia.
Frecuentes:	Hipoglucemia, trastorno de la tolerancia a la glucosa, anorexia.
Infrecuentes:	Deshidratación.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración	
Muy frecuentes:	Dolor localizado en el sitio de inyección.
Pruebas complementarias	



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

Frecuentes:	Elevación de las transaminasas.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, exantema, alopecia.
Trastornos respiratorios	
Frecuentes:	Disnea.
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Bradicardia.
Infrecuentes:	Taquicardia.

Notificadas desde la comercialización

Las reacciones adversas que figuran en la Tabla 2 se notificaron espontáneamente, por lo que no siempre es posible establecer de manera fiable su frecuencia o la relación de causa y efecto con la exposición al medicamento.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas

Trastornos inmunitarios	Anafilaxia, 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, elevación de la gamma-glutamilttransferasa.

SOBREDOSIS

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 cancerosos 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 una sobredosis es de tipo sintomático.

FARMACODINAMIA

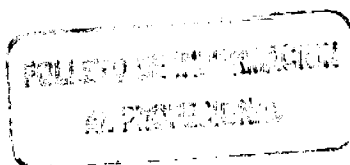
La octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero considerablemente más duraderos. Inhibe la hipersecreción patológica de hormona del crecimiento (GH), así como la de péptidos y serotonina producidos por el sistema endocrino gastroenteropancreático (GEP).

En los *animales*, la octreotida es un inhibidor más potente de la liberación de GH, glucagón e insulina que la somatostatina, y suprime la GH y el glucagón con una mayor selectividad.

En *voluntarios sanos*, la octreotida (al igual que la somatostatina) inhibe:

- la liberación de GH estimulada por la arginina, y la hipoglucemia inducida por el esfuerzo y la insulina,
- la liberación posprandial de insulina, glucagón, gastrina y otros péptidos del sistema GEP, así como la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina,
- la liberación de tiotropina (TSH) estimulada por la hormona liberadora de tiotropina (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).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

En los *pacientes acromegálicos*, Sandostatin LAR (forma galénica de octreotida que puede administrarse de forma repetida cada 4 semanas) da lugar a concentraciones séricas constantes y terapéuticas de octreotida, disminuyendo las concentraciones séricas de GH y normalizando las de IGF-1 en la mayoría de los pacientes. En casi todos los pacientes, Sandostatin LAR reduce de forma notable los síntomas clínicos de la enfermedad, a saber, cefalea, transpiración, parestesia, fatiga, osteoartralgia y síndrome del túnel carpiano. Sandostatin LAR redujo más de un 20 % el volumen del tumor en una proporción significativa (50 %) de pacientes acromegálicos con adenoma hipofisario secretor de GH que no habían recibido anteriormente ningún tratamiento.

En los *pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino gastroenteropancreático*, el tratamiento con Sandostatin LAR proporciona un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. A continuación se describe el efecto de la octreotida en los diferentes tipos de tumores gastroenteropancreáticos:

Tumores carcinoides:

La administración de octreotida puede producir una mejora sintomática, particularmente de los sofocos y la diarrea. En muchos casos, ello se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de serotonina y de la excreción urinaria de ácido 5-hidroxiindolacético.

VIPomas:

La característica bioquímica de estos tumores es la producción excesiva del péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida alivia la intensa diarrea secretora típica de este estado, mejorando en consecuencia la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejora de los trastornos electrolíticos resultantes (por ejemplo la hipopotasemia), lo que permite interrumpir la administración de complementos electrolíticos y líquidos por vía entérica y parenteral. En algunos pacientes, la tomografía sugiere una ralentización o detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción del mismo, particularmente de las metástasis hepáticas. La mejora clínica normalmente se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de VIP, que pueden regresar a valores normales.

Glucagonomas:

En la mayoría de los casos, la administración de octreotida produce una mejora considerable del eritema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. Si bien la octreotida produce frecuentemente un efecto en la diabetes mellitus leve, éste no es pronunciado y no suele conllevar una reducción de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales. Al aliviar la diarrea, la octreotida produce un aumento del peso de los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida ocasiona a menudo una reducción inmediata de las concentraciones plasmáticas de glucagón, esta disminución no suele mantenerse durante la administración prolongada, a pesar de la continua mejora de los síntomas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

Gastrinomas / Síndrome de Zollinger-Ellison:

Si bien el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores de los receptores H₂ controla la ulceración péptica recurrente debida a la hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho control puede ser incompleto. Este tratamiento puede ser insuficiente para aliviar en todos los pacientes el síntoma importante de diarrea. La octreotida sola o administrada junto con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H₂ puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, incluso la diarrea. También pueden desaparecer otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por el tumor, p.ej., los sofocos. En algunos pacientes, la octreotida reduce las concentraciones plasmáticas de gastrina.

Insulinomas:

La administración de octreotida disminuye la concentración de insulina inmunorreactiva circulante. En los pacientes con tumores operables, la octreotida puede ser útil para restablecer y mantener la normoglucemia antes de la cirugía. En los pacientes con tumores benignos o malignos inoperables, el control glucémico puede mejorar incluso sin una reducción sostenida simultánea de las concentraciones de insulina circulante.

GRFomas:

Estos tumores raros se caracterizan por producir el factor liberador de hormona del crecimiento (GRF), solo o junto con otros péptidos activos. La octreotida mejora las características y síntomas de la acromegalia resultante, probablemente por la inhibición del GRF y de la secreción de GH, conduciendo posiblemente a una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

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

Un estudio comparativo con placebo, de fase III, aleatorizado y con doble enmascaramiento (estudio PROMID) demostró que Sandostatin LAR inhibe el crecimiento tumoral en los pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio.

Ochenta y cinco pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir ya sea Sandostatin LAR en dosis de 30 mg cada 4 semanas ($n = 42$) o bien el placebo ($n = 43$) durante 18 meses o hasta la progresión del tumor o la muerte de la persona.

Los principales criterios de inclusión fueron: ausencia de tratamiento previo; tumores o carcinomas neuroendocrinos funcionalmente activos o inactivos, confirmados histológicamente; localmente irresecables o metastásicos, bien diferenciados; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido, originado supuestamente en el intestino medio (si se ha descartado que se localice en el páncreas, el tórax o en otro sitio).

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor o la muerte relacionada con el tumor (TPT).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON SOLVENTE

En la población de análisis por intención de tratar (IT) (todos los pacientes aleatorizados), se observaron 26 y 41 progresiones o muertes relacionadas con el tumor en los grupos de Sandostatin LAR y del placebo, respectivamente (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,32; IC del 95%, 0,19 a 0,55; valor de $p = 0,000015$)

En la población de análisis por intención de tratar conservadora (ITc), con datos incompletos (*censored*) de 3 pacientes en el momento de la aleatorización, se apreciaron 26 y 40 progresiones o muertes relacionadas con el tumor en los grupos de Sandostatin LAR y del placebo, respectivamente (HR= 0,34; IC del 95%, 0,20 a 0,59; valor de $p = 0,000072$; Fig. 1). La mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor fue de 14,3 meses (IC del 95%, 11,0 a 28,8 meses) en el grupo de Sandostatin LAR, y de 6,0 meses (IC del 95%, 3,7 a 9,4 meses) en el grupo del placebo.

En la población de análisis por protocolo (PP), en la que hubo un número mayor de pacientes con datos incompletos (*censored*) al final del tratamiento de estudio, se apreciaron progresiones tumorales o muertes relacionadas con el tumor en 19 y 38 pacientes que recibieron Sandostatin LAR o el placebo, respectivamente (HR = 0,24; IC del 95%, 0,13 a 0,45; valor de $p = 0,0000036$).

Figura 1 Estimaciones de Kaplan-Meier de los TPT en los grupos de Sandostatin LAR y del placebo (población ITc)

Prueba del orden logarítmico estratificada por actividad funcional : $p = 0,000072$, HR= 0,34 [IC del 95%: 0,20-0,59]
 Placebo: 40 acontecimientos
 Mediana de 6,0 meses

Tabla 11 TPT por población de análisis
 Ocotida LAR: 26 acontecimientos
 Mediana de 14,3 meses
 Valor de p^*

Proporción de pacientes	TPT		TPT mediano, en meses [IC del 95%]		HR [IC del 95%] Valor de p^*
	Sandostatin LAR	Placebo	Sandostatin LAR	Placebo	
IT	26	41	NN	NN	0,32 [IC del 95%, 0,19 a 0,55] $p = 0,000015$
ITc	26	40	14,3 [IC del 95%, 11,0 a 28,8]	6,0 [IC del 95%, 3,7 a 9,4]	0,34 [IC del 95%, 0,20 a 0,59] $p = 0,000072$
PP	19	38	NN	NN	0,24 [IC del 95%, 0,13 a 0,45] $p = 0,0000036$

NN=no notificado; HR=cociente de riesgos instantáneos; TPT=tiempo hasta la progresión del tumor; IT=intención de tratar; ITc=IT conservadora; PP=por protocolo.

*Prueba del orden logarítmico estratificada por actividad funcional.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes con tumores funcionalmente activos (HR = 0,23; IC del 95%. 0.09 a 0.57) o inactivos (HR = 0.25; IC del 95%. 0.10 a 0.59).

A Pacientes en riesgo

43	21	9	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	30	19	16	15	10	10	9	9	6	5	3	1	0	0

pacientes de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

Debido al significativo beneficio clínico de Sandostatin LAR que se apreció en este análisis intermedio preplanificado, se decidió suspender el reclutamiento.

En este ensayo, los efectos adversos de Sandostatin LAR fueron los que cabía esperar del perfil de seguridad establecido del producto.

FARMACOCINÉTICA

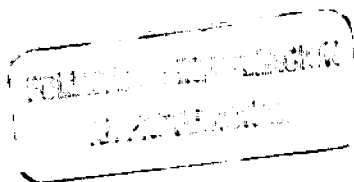
Tras inyecciones intramusculares (i.m.) únicas de Sandostatin LAR, las concentraciones séricas de octreotida alcanzan un valor máximo inicial transitorio en 1 hora, después de lo cual se produce una disminución progresiva hasta concentraciones no detectables en un plazo de 24 horas. Después de este pico inicial del primer día, se mantienen concentraciones subterapéuticas de octreotida durante los siguientes 7 días en la mayoría de los pacientes. Posteriormente, las concentraciones de octreotida aumentan nuevamente para alcanzar una fase de meseta durante las 3 o 4 semanas siguientes. La concentración máxima del primer día es inferior a las concentraciones de la fase de meseta (el primer día no se produce más de un 0,5 % de la liberación total del fármaco). A partir de aprox. el 42º día, la concentración de octreotida disminuye lentamente, coincidiendo con la fase de degradación terminal de la matriz polimérica de la forma farmacéutica.

Tras la administración de dosis únicas de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR a pacientes con acromegalia, las concentraciones de octreotida alcanzan 358 ng/l, 926 ng/l, y 1710 ng/l, respectivamente, en la fase de meseta. Las concentraciones séricas de octreotida en el estado de equilibrio alcanzadas después de 3 inyecciones cada 4 semanas son aproximadamente de 1,6 a 1,8 veces mayores y ascienden a 1557 ng/l y 2384 ng/l tras la administración de inyecciones múltiples de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR, respectivamente.

En pacientes con tumores carcinoides, la media (y la mediana) de las concentraciones séricas de octreotida en el estado de equilibrio después de inyecciones múltiples de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas, aumentaron también de forma proporcional a la dosis y fueron de 1231 (894) ng/l, 2620 (2270) ng/l y 3928 (3010) ng/l, respectivamente.

Después de la administración de hasta 28 inyecciones mensuales de Sandostatin LAR, no se observó acumulación de la octreotida mayor a la esperada según la superposición de las curvas de liberación.

La farmacocinética de la octreotida tras la inyección de Sandostatin LAR refleja su perfil de liberación de la matriz polimérica y su biodegradación. Una vez liberada en la circulación general, la octreotida se distribuye con las mismas propiedades farmacocinéticas conocidas para la administración subcutánea. El volumen de distribución de la octreotida en el estado de equilibrio es de 0,27 l/kg y la depuración total del organismo de 160 ml/min. La unión a las proteínas plasmáticas representa el 65 % y el fármaco prácticamente no se une a las células sanguíneas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis únicas

En los estudios de toxicidad tras dosis únicas en el ratón, la DL₅₀ de la octreotida fue de 72 mg/kg por vía intravenosa y de 470 mg/kg por vía subcutánea; en la rata, la DL₅₀ por vía intravenosa fue de 18 mg/kg. Los perros toleraron bien bolos intravenosos de acetato de octreotida de hasta 1 mg/kg.

Toxicidad tras dosis repetidas

En un estudio de toxicidad en ratas, con autopsia en la semana 26, una inyección intramuscular de 2,5 mg de Sandostatin LAR (en microesferas de 50 mg) cada 4 semanas durante 21 semanas no produjo signos patológicos relacionados con el fármaco. El único dato anatomopatológico de interés fue la miositis granulomatosa reversible que ocasionaron las microesferas en el lugar de la inyección, tanto en las ratas tratadas como en los animales de comparación. Tras una inyección intramuscular única de Sandostatin LAR a ratas y conejos, las microesferas se biodegradaron por completo en 75 días en ambas especies.

Mutagenia

Ni la octreotida ni sus metabolitos presentaron un potencial mutágeno *in vitro* en sistemas analíticos validados de bacterias y células de mamífero. 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 vitro*. *In vivo*, no se observó actividad clastógena 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. Las microesferas carecieron de potencial mutágeno en un ensayo bacteriano *in vitro* validado.

Carcinogenia o toxicidad crónica

En los estudios en ratas tratadas con dosis diarias de hasta 1,25 mg/kg de Sandostatin s.c. se observaron fibrosarcomas en el lugar de la inyección al cabo de 52, 104 y 113/116 semanas, sobre todo en los machos. Las ratas de comparación también mostraron tumores locales; sin embargo, el desarrollo de estos tumores se atribuyó a una displasia fibrosa causada por el efecto irritante sostenido en los lugares de inyección, y potenciado por la acidez del vehículo de ácido láctico y manitol. Esta reacción hística inespecífica pareció limitarse a la rata. No se observaron lesiones neoplásicas ni en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/kg de Sandostatin durante 98 semanas ni en los perros tratados con inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogenia 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

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

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

EXCIPIENTES

Vial

~~Poli (DL-láctido coglicólido): 78,35 % del peso nominal del contenido; manitol estéril: 17,0 % del peso nominal del contenido.~~ Según última fórmula aprobada en registro sanitario actualizado.

Jeringuilla precargada

Una **jeringuilla precargada** (disolvente para uso parenteral) contiene ~~12,5 mg de carboximetilcelulosa sódica, 15 mg de manitol y agua para preparaciones inyectables (e.s. para 2,5 ml).~~

Según última fórmula aprobada en registro sanitario actualizado.

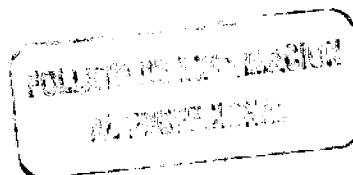
Las formulaciones farmacéuticas pueden variar de un país a otro.

INCOMPATIBILIDADES

Sandostatin LAR en microesferas inyectables se usa como envase monodosis, sin diluirse con otros productos. Por consiguiente, no se han obtenido datos de compatibilidad con otros productos.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 y 8°C (en refrigeración). Mantener el vial en la caja de cartón externa para protegerlo de la luz. Sandostatin LAR puede permanecer a una temperatura inferior a 25°C el día de la inyección. No obstante, la suspensión debe prepararse inmediatamente antes de la inyección intramuscular.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON SOLVENTE

Sandostatin LAR no debe utilizarse después de la fecha de caducidad ("EXP") indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

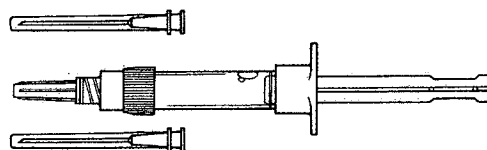
Instrucciones para la inyección intramuscular de Sandostatin LAR

ÚNICAMENTE PARA INYECCIÓN INTRAGLÚTEA PROFUNDA

Contenido:



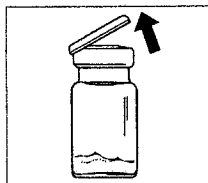
Un vial de Sandostatin LAR



Una jeringuilla precargada con el vehículo
+ dos agujas

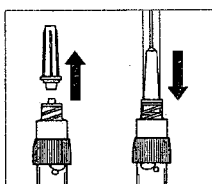
Siga cuidadosamente las instrucciones que figuran a continuación para lograr una saturación completa del polvo y obtener una suspensión uniforme antes de la inyección i.m.

La suspensión de Sandostatin LAR debe prepararse **inmediatamente antes** de la inyección, y administrarse únicamente por un profesional sanitario experimentado.



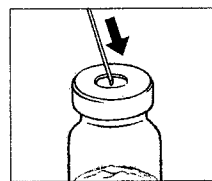
Dejar que el vial de Sandostatin LAR y la jeringuilla con el vehículo alcancen la temperatura ambiente.

Retirar la tapa del vial de Sandostatin LAR. Golpear suavemente el vial para que el polvo se asiente en el fondo.



Retirar la tapa de la jeringuilla con el vehículo.

Instalar una de las agujas suministradas en la jeringuilla con el vehículo.



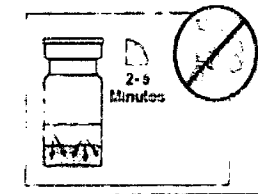
Desinfectar el tapón de goma del vial con una torunda con alcohol. Introducir la aguja en el centro del tapón de goma del vial de Sandostatin LAR.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

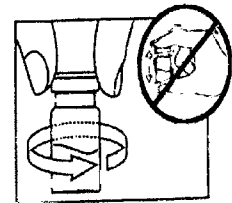
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE



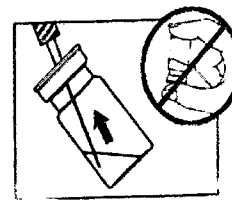
Sin agitar el polvo de Sandostatin LAR, inyectar lentamente todo el vehículo en el vial, dejando que se deslice por la pared interna del frasco. No inyectar el vehículo directamente en el polvo. Extraer la aguja del vial.



No agitar el vial hasta que el vehículo haya humedecido por completo el polvo de Sandostatin LAR (lo cual tarda entre 2 y 5 minutos). **Sin invertir el vial**, examinar el polvo depositado en las paredes y el fondo del vial. Si todavía quedan sitios secos, dejar que continúe normalmente la humectación. En este momento prepare al paciente para la inyección.



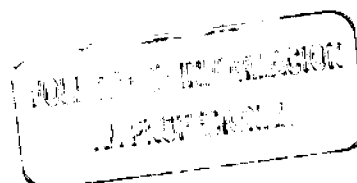
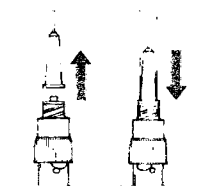
Al terminar la humectación, agitar lentamente el vial en círculos durante unos 30-60 segundos hasta obtener una suspensión lechosa homogénea. **No agitar el vial enérgicamente** para evitar la floculación de la suspensión, pues se volvería inutilizable.



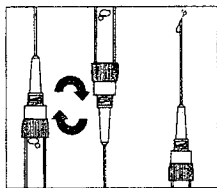
Volver a introducir inmediatamente la aguja en el tapón de goma y luego, inclinando el vial a unos 45 grados y con la parte biselada hacia abajo, aspirar lentamente el contenido del vial en la jeringuilla. **No invertir el vial** al llenar la jeringuilla pues ello podría afectar la cantidad extraída.

Es normal que quede un poco de suspensión en las paredes y el fondo del vial. Se ha previsto un excedente.

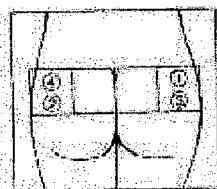
Cambiar inmediatamente la aguja (suministrada).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON SOLVENTE



Cuando la suspensión esté lista, proceder a la administración sin demora. Invertir lentamente la jeringuilla según sea necesario para que la suspensión permanezca homogénea. Eliminar el aire de la jeringuilla.



Desinfectar el lugar de inyección con una torunda con alcohol. Introducir la aguja en el glúteo derecho o izquierdo y tirar del émbolo hacia fuera para confirmar que la aguja no haya perforado un vaso sanguíneo. Aplicar lentamente la suspensión por inyección intraglútea profunda ejerciendo una presión constante. Si la aguja se atora, instalar otra aguja del mismo diámetro [1,1 mm, calibre 19].

Sandostatin LAR debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, nunca por vía intravenosa. Si la aguja ha perforado un vaso sanguíneo, cámbiela y elija otro lugar de inyección.

Recomendaciones relativas a colestiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR

1. Efectuar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con la octreotida.
2. Efectuar periódicamente ecografías de la vesícula biliar, de preferencia cada 6 meses, durante el tratamiento con Sandostatin LAR.
3. Si el paciente presenta cálculos antes de comenzar el tratamiento, deben sopesarse las posibles ventajas del tratamiento con Sandostatin LAR frente a los riesgos asociados con la colestiasis. No hay indicios de que Sandostatin LAR afecte la evolución o el pronóstico de una colestiasis preexistente.
4. Tratamiento de los pacientes que desarrollan colestiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR:
 - i. **Colestiasis asintomática** El tratamiento con Sandostatin LAR puede continuarse o interrumpirse en función de la nueva evaluación de los riesgos y beneficios. En uno u otro caso no es necesario tomar otras medidas, salvo aumentar la frecuencia del control si se estima necesario.
 - ii. **Colestiasis sintomática**
 El tratamiento con Sandostatin LAR puede continuarse o interrumpirse en función de la nueva evaluación de los riesgos y beneficios. En uno u otro caso, la colestiasis debe tratarse como cualquier otra colestiasis sintomática. El tratamiento médico puede consistir en una politerapia con ácidos biliares (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico [CDCA] junto con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o una monoterapia con ácido ursodesoxicólico [UDCA], y supervisión ecográfica hasta que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SANDOSTATIN LAR MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE 10 mg CON
SOLVENTE

los cálculos hayan desaparecido por completo. Consulte la posología y la duración del tratamiento con CDCA o UDCA en la información de prescripción local aprobada.

Precauciones especiales de desecho

Las porciones no utilizadas y los residuos del producto deben desecharse de conformidad con la reglamentación local.

Nota: Sandostatin LAR debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase el envase.

Prospecto internacional

Información publicada en: mayo de 2010

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Fabricado por Novartis Pharma A.G., Suiza, distribuido por Droguería Perilogistics S.A., Rodrigo de Araya N° 1151, Macul, Santiago por cuenta de Novartis Chile S.A., Francisco Meneses N° 1980, Santiago.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**