

Departamento de Registro Farmacéutico

SANDOSTATIN®
(acetato de octreotida)

0,05 mg/1 ml, 0,1 mg/1 ml y 0,5 mg/1 ml, ampollas para solución inyectable (s.c.) o concentrado para solución de infusión (infusión i.v.)

1 mg/5 ml (0,2 mg/ml), viales multidosis para solución inyectable (s.c.) o solución de infusión (infusión i.v.)

Prospecto internacional

Autor del IPL:	Sravanthi Diddi
Autor de la CDS:	Sagar Shinde
Aprobación por GLC:	25 de agosto de 2020
Fecha de entrada en vigor:	7 de octubre de 2020
N.º de referencia (SLC):	2020-PSB/GLC-1148-s
Versión del documento:	Última

Sandostatin®

Inhibidor de la hormona de crecimiento

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Solución inyectable (s.c.) o concentrado para solución de infusión (infusión i.v.).

La solución es límpida e incolora.

Sustancia activa

La sustancia activa es el acetato de octreotida.

Las ampollas de 1 ml contienen 0,05, 0,1 o 0,5 mg de octreotida (en forma de péptido libre).

Los viales multidosis de 5 ml contienen 1 mg de octreotida (en forma de péptido libre).

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

Excipientes

Ampollas

Ácido láctico, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, agua para inyectables.

Viales multidosis

Ácido láctico, fenol, manitol, hidrogenocarbonato de sodio, agua para inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Control sintomático y reducción de las concentraciones plasmáticas de hormona del crecimiento (somatotropina, GH) y de factor de crecimiento insulinoide de tipo 1 (IGF-1) en pacientes con acromegalia, en quienes la cirugía o la radioterapia no han permitido un control adecuado. El tratamiento con Sandostatin también está indicado en pacientes con acromegalia que rehúsan la cirugía o en quienes no es apropiada, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Alivio de los síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.
- Glucagonomas.

- Gastrinomas/síndrome de Zollinger-Ellison, generalmente junto con un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores H_2 .
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Somatoliberinomas (*GRFomas*).

Sandostatin no es un tratamiento antineoplásico y no tiene efectos curativos en estos pacientes.

Control de la diarrea refractaria asociada al SIDA.

Prevención de las complicaciones de la cirugía pancreática.

Tratamiento de emergencia para detener la hemorragia debida a várices gastroesofágicas y prevenir su reaparición en pacientes con cirrosis. Sandostatin debe utilizarse en asociación con un tratamiento específico, p. ej. con una escleroterapia endoscópica.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

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 determinarse las concentraciones de IGF-1 o de GH cada 6 meses.

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

Tumores endocrinos GEP

Inicialmente, 0,05 mg una o dos 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 tres 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 una semana de tratamiento con la máxima dosis tolerada de Sandostatin, debe suspenderse el tratamiento.

Diarrea refractaria asociada al SIDA

La información disponible sugiere que la dosis inicial óptima es de 0,1 mg tres veces al día por inyección s.c. Si no se logra controlar la diarrea después de una semana de tratamiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta 0,25 mg tres 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 una semana de tratamiento con una dosis de Sandostatin de 0,25 mg tres veces al día, debe retirarse el tratamiento.

Complicaciones de la cirugía pancreática

La dosis es de 0,1 mg tres 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/h durante 5 días mediante infusión i.v. continua. Sandostatin puede usarse diluido en solución fisiológica.

Pacientes cirróticos con várices gastroesofágicas hemorrágicas han tolerado bien la infusión i.v. continua de dosis de Sandostatin de hasta 50 µg/h durante 5 días (véase el apartado SOBREDOSIS).

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

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

Disfunción renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea; por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de Sandostatin.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin en niños es escasa.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada tratados con Sandostatin no se ha observado una disminución de la tolerabilidad ni diferencias en las dosis requeridas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión 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 IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y eventos biliares

La coleditiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de colangitis como complicación de la coleditiasis en pacientes que recibían Sandostatin. Por lo tanto, se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin y aproximadamente cada 6 a 12 meses durante el mismo.

Tumores endocrinos GEP

Durante el tratamiento de estos tumores con Sandostatin, en raras ocasiones puede perderse repentinamente el control de los síntomas provocando la rápida reaparición de síntomas intensos.

Metabolismo de la glucosa

Como Sandostatin inhibe la liberación de GH, glucagón e insulina, puede alterar la regulación de la glucosa así como la tolerancia a la glucosa posprandial. En algunos casos, la administración crónica puede provocar un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibidora

de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha vigilancia al iniciar el tratamiento con Sandostatin y cada vez que se modifique la dosis. Los cambios marcados de la glucemia podrían atenuarse administrando dosis más pequeñas y frecuentes.

En los pacientes con diabetes mellitus de 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

Es indispensable una vigilancia adecuada de la glucemia, pues tras los episodios hemorrágicos de várices esofágicas aumenta el riesgo de aparición de diabetes insulínodépendiente o de que se modifiquen las necesidades de insulina en los pacientes que ya padecen diabetes.

Reacciones en la zona de inyección

En un estudio de toxicidad de 52 semanas en ratas (principalmente machos), se observaron sarcomas en la zona de inyección s.c. únicamente con la dosis más alta (unas 40 veces mayor que la dosis humana máxima). En un estudio de toxicidad de 52 semanas en perros, no se observaron lesiones hiperplásicas ni neoplásicas en la zona de inyección s.c. No se han señalado casos de formación de tumores en la zona de inyección en pacientes tratados con Sandostatin durante un periodo de hasta 15 años. Toda la información disponible hasta el momento indica que los hallazgos en ratas son específicos de esta especie y que carecen de importancia para el uso del medicamento en el ser humano.

Nutrición

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

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B₁₂ y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B₁₂ en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la colelitiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron

los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre), las heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

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

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$), incluidas las notificaciones aisladas. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo; trastorno tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiperglucemia
Frecuente:	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
Infrecuente:	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Mareos
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia
Infrecuente:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
Trastornos hepato biliares	
Muy frecuente:	Colelitiasis
Frecuente:	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Prurito, erupción, alopecia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Reacción en la zona de inyección
Frecuente:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de la octreotida. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardíacos Arritmia
Trastornos hepatobiliares Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica Colestasis, ictericia, ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Urticaria
Exploraciones complementarias Fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ -glutamyltransferasa elevada

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal.

Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

Los efectos gastrointestinales pueden reducirse evitando administrar Sandostatin subcutáneo cerca de la hora de las comidas (p.ej. aplicando la inyección entre las comidas o al acostarse).

Vesícula biliar y reacciones biliares

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. Se estima que la incidencia de formación de cálculos biliares asociada al tratamiento con Sandostatin es del 15-30%. La incidencia en la población general es de entre un 5% y un 20%. En los pacientes tratados con Sandostatin, la presencia de cálculos biliares o barro biliar es normalmente asintomática; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la colelitiasis durante el tratamiento con Sandostatin» al final de este prospecto).

Reacciones en la zona de inyección

Puede presentarse dolor o sensación de escozor, hormigueo o ardor en la zona de 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.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico.

Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (i.v.) en pacientes con cirrosis hepática. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

INTERACCIONES

Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico cuando se administren junto con Sandostatin (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

También podría ser preciso ajustar la dosis de insulina y de medicamentos antidiabéticos cuando se administren con Sandostatin (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

La administración simultánea 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 enzimas del citocromo P450, lo cual quizás se deba a una inhibición de la GH. Como no se puede excluir que la octreotida ejerza este efecto, se han de utilizar con cautela los fármacos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño (p. ej., quinidina, terfenadina).

EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 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 inducidos.

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

Los estudios en animales de laboratorio no han revelado efectos tóxicos sobre la función reproductiva. En las crías de rata se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Lactancia

Se desconoce si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida pasa a la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

Se desconoce si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho ni hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Se tiene conocimiento de un número reducido de sobredosis accidentales de Sandostatin en adultos y niños. En los adultos, las dosis variaban entre 2400 y 6000 µg/d administrados por infusión i.v. continua (100-250 µg/h) o inyección s.c. (1500 µg tres veces al día). Se comunicaron eventos adversos tales como arritmia, hipotensión, paro cardíaco, hipoxia cerebral, pancreatitis, esteatosis hepática, diarrea, debilidad, letargo, disminución del peso, hepatomegalia y acidosis láctica. Se notificaron casos de bloqueo auriculoventricular (p. ej., de bloqueo auriculoventricular completo) en pacientes que recibían dosis elevadas de Sandostatin administrado en infusión continua (100 µg/h) o en bolo i.v. (bolo de 50 µg seguido de una infusión continua de 50 µg/h).

En los niños, las dosis variaban entre 50 y 3000 µg/d administrados por infusión i.v. continua (2,1-500 µg/h) o inyección s.c. (50-100 µg). El único evento adverso comunicado fue la hiperglucemia leve.

No se han notificado eventos adversos inesperados en pacientes con cáncer que recibieron Sandostatin en dosis de 3000-30 000 µg/d repartidos en varias inyecciones s.c.

Tratamiento

El tratamiento de las sobredosis debe ser sintomático. Los pacientes que reciben dosis de octreotida i.v. superiores a las recomendadas tienen un riesgo elevado de presentar bloqueos auriculoventriculares de mayor grado y deben ser objeto de una monitorización cardíaca adecuada.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

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

En animales, la octreotida es un inhibidor más potente de la liberación de GH, glucagón e insulina que la somatostatina, y tiene mayor selectividad por la inhibición de la GH y del glucagón.

En las personas sanas, Sandostatin inhibe:

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

A diferencia de la somatostatina, la octreotida inhibe preferentemente la secreción de GH más que la de la insulina, y su administración no produce una 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 hasta el 90% de los pacientes se observa una reducción de la GH de por lo menos el 50%, y en aproximadamente la mitad de los casos se puede lograr una reducción de la GH sérica a < 5 ng/ml. En casi todos los pacientes, Sandostatin reduce de forma notable los síntomas clínicos de la enfermedad, a saber, cefalea, hinchazón de piel y partes blandas, hiperhidrosis, artralgia y parestesia. En pacientes con un adenoma hipofisario de gran tamaño, el tratamiento con Sandostatin puede reducir la masa tumoral.

En los pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino GEP, el tratamiento con Sandostatin modifica diversas características clínicas debido a sus variados efectos endocrinos. Se observa mejoría clínica y alivio sintomático en los pacientes que siguen presentando síntomas tumorales pese a tratamientos anteriores como cirugía, embolización de la arteria hepática y diversas quimioterapias, por ejemplo a base de estreptozotocina y 5-fluorouracilo.

FARMACODINÁMICA

Efectos de Sandostatin en los distintos tipos de tumores

Tumores carcinoides

La administración de Sandostatin puede mejorar los síntomas, especialmente las crisis vasomotoras y la diarrea. En muchos casos, ello se acompaña de un descenso de la serotonina plasmática y de una eliminación urinaria reducida 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 Sandostatin alivia la diarrea secretora aguda típica de esta enfermedad, con la consiguiente mejora de la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejora de las anomalías electrolíticas asociadas a la diarrea, como la hipopotasemia, con lo que se puede suspender el aporte de electrolitos y líquidos

entéricos y parenterales. En algunos pacientes, la tomografía computarizada sugiere una ralentización o detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción del mismo, especialmente de las metástasis hepáticas. La mejora clínica normalmente se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de VIP, que pueden descender hasta ser normales.

Glucagonomas

La administración de Sandostatin produce en la mayoría de los casos una mejoría notable del exantema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de la octreotida sobre la diabetes mellitus leve, de aparición frecuente, no es pronunciado y no suele conllevar una reducción de las necesidades de insulina o de hipoglucemiantes orales. Sandostatin mejora la diarrea y, por consiguiente, produce un aumento de peso en los pacientes afectados. Aunque la administración de Sandostatin 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.

Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison

Si bien el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes de los receptores H_2 controla la ulceración péptica recurrente que deriva de la hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho control puede ser parcial. La diarrea también puede ser un síntoma predominante no aliviado por este tratamiento. Sandostatin, solo o con inhibidores de la bomba protónica o antagonistas de los receptores H_2 , puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, entre ellos la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por parte del tumor, como son las crisis vasomotoras. La concentración plasmática de gastrina disminuye en algunos pacientes.

Insulinomas

La administración de Sandostatin produce un descenso de la insulina inmunorreactiva circulante, aunque este efecto puede ser de corta duración (unas 2 horas). En pacientes con tumores operables, Sandostatin puede ayudar a restablecer y mantener la normoglucemia antes de la cirugía. En los pacientes con tumores benignos o malignos inoperables se puede mejorar el control glucémico, incluso sin una reducción sostenida simultánea de las concentraciones circulantes de insulina.

Somatoliberinomas

Estos tumores poco frecuentes se caracterizan por producir somatoliberina (hormona liberadora de la GH), solo o junto con otros péptidos activos. Sandostatin mejora las características y los síntomas de la acromegalia resultante. Esto se debe probablemente a la inhibición de la secreción de GRF y GH, y puede acompañarse de una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

En los pacientes con diarrea refractaria asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), Sandostatin produce un control parcial o completo de la producción de heces en

alrededor de un tercio de los pacientes cuya diarrea no responde a antiinfecciosos o antidiarreicos convencionales.

En los pacientes sometidos a cirugía pancreática, la administración perioperatoria o posoperatoria de Sandostatin reduce la incidencia de complicaciones posoperatorias típicas (p. ej., fístula pancreática, absceso y sepsis consecuente, pancreatitis posoperatoria aguda).

En los pacientes con várices gastroesofágicas hemorrágicas debidas a cirrosis subyacente, la administración de Sandostatin en combinación con un tratamiento específico (p. ej., escleroterapia) redundará en un mejor control de la hemorragia y de la reaparición prematura de la misma, en la disminución de las necesidades de transfusión y en una mejora de la supervivencia a 5 días. Aunque no se ha dilucidado precisamente el modo de acción de Sandostatin, se piensa que reduce el flujo sanguíneo esplácnico mediante la inhibición de las hormonas vasoactivas (p. ej., VIP, glucagón).

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la inyección s.c., la absorción de Sandostatin es rápida y completa. 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 proteínas es del 65%. Es mínima la cantidad de Sandostatin que se une a los glóbulos sanguíneos.

Eliminación

La vida media (semivida) de eliminación después de la administración s.c. es de 100 minutos. Después de la inyección intravenosa, la eliminación es bifásica con semividas de 10 y 90 minutos. 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 disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró en inyección s.c.

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

No corresponde. Sandostatin es un producto establecido.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis repetidas

Un estudio 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 o degenerativos en las células acidófilas hipofisarias que contienen prolactina. Otras investigaciones mostraron que estos cambios se encuentran dentro de los límites fisiológicos de la especie utilizada. En macacos, las hembras que recibieron la misma dosis de 0,5 mg/kg dos veces al día durante 3 semanas no presentaron cambios hipofisarios, ni alteraciones de las concentraciones plasmáticas basales de GH, prolactina o glucosa.

Mientras que la acidez del vehículo produjo inflamación y displasia fibrosa con la inyección s.c. repetida en 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

La octreotida y sus metabolitos carecieron de poder mutágeno cuando se investigaron *in vitro* en sistemas analíticos validados (bacterias y células de mamífero). En uno de los estudios se observó una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en células de hámster chino V79, pero solo cuando las concentraciones eran elevadas y citotóxicas. Sin embargo, no se apreció un aumento de las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida. *In vivo*, no se ha observado actividad clastógena en la médula ósea de los ratones tratados con octreotida por vía intravenosa (ensayo de micronúcleos), ni se hallaron signos de genotoxicidad en los ratones macho cuando se efectuó un ensayo de reparación del ADN en cabezas de espermatozoides.

Carcinogenia y toxicidad crónica

En los estudios de ratas a las que se administraron dosis diarias de acetato de octreotida de hasta 1,25 mg/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas, principalmente en algunos machos, en el lugar de la inyección s.c. después de 52, 104 y 113 o 116 semanas. En los testigos también se apreciaron tumores locales, pero el desarrollo de estos tumores se atribuyó a un trastorno fibroplásico producido por unos efectos irritantes y sostenidos en el lugar de la inyección, potenciado por la acidez del vehículo de manitol y ácido láctico. Esta reacción hística inespecífica parecía ser característica de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas en los ratones tratados con inyecciones s.c. diarias de hasta 2 mg/kg de octreotida durante 99 semanas, ni tampoco en los perros que recibieron inyecciones s.c. diarias del fármaco durante 52 semanas.

El estudio de carcinogenia de 116 semanas efectuado en ratas que recibieron octreotida s.c. también reveló la presencia de adenocarcinomas endometriales, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis subcutánea más alta, de 1,25 mg/kg diarios. Este hallazgo se asoció a una incidencia elevada de endometritis, un menor número de cuerpos lúteos en el ovario, una disminución de los adenomas mamarios y a la presencia de dilatación luminal y glandular uterina, todo lo cual apunta a un cuadro de desequilibrio hormonal. La

información disponible indica claramente que los tumores de carácter endocrino son específicos de la rata como especie animal y carecen de interés a efectos del uso del medicamento en los seres humanos.

Reproducción

Se han realizado estudios de reproducción con dosis parenterales de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día en ratas y conejos. Los estudios revelaron un cierto retraso del desarrollo fisiológico en las crías de las ratas, que era pasajero y muy probablemente atribuible a la inhibición de la GH causada por la exagerada actividad farmacodinámica. No hubo indicios de que la octreotida causara efectos teratógenos, embriofetales o sobre la función reproductora.

INCOMPATIBILIDADES

El acetato de octreotida es inestable en soluciones para nutrición parenteral total. Por lo general no se recomienda mezclar la octreotida con otros medicamentos en la misma bolsa de infusión o en el mismo catéter intravenoso. Se han comunicado incompatibilidades físicas (p. ej., con pantoprazol).

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Ampollas

Mantenga el envase dentro de su caja de cartón, para protegerlo de la luz.

La conservación prolongada de Sandostatin en ampollas debe hacerse a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

No congelar.

A efectos del uso diario, las ampollas pueden conservarse a una temperatura inferior a 30 °C durante un período de hasta 2 semanas.

Viales multidosis

Mantenga el envase dentro de su caja de cartón, para protegerlo de la luz.

La conservación prolongada de Sandostatin en viales multidosis debe hacerse a una temperatura de entre 2 y 8 °C.

No congelar.

A efectos del uso diario, las ampollas pueden conservarse a una temperatura inferior a 25 °C durante un período de hasta 2 semanas.

Sandostatin no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

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 la zona 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.

Para evitar una contaminación se recomienda no perforar más de 10 veces la tapa de los viales multidosis.

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 estériles o soluciones estériles de 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 glucosa. 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. Si la solución no se usa de inmediato, la conservación antes del uso es responsabilidad del usuario y debe hacerse a baja temperatura (entre 2 y 8 °C). La solución debe regresar a la temperatura ambiente antes de administrarla.

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 i.v., 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.

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

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

Recomendaciones relativas a la colelitiasis durante el tratamiento con Sandostatin

1. Debe realizarse una ecografía de la vesícula biliar del paciente antes de iniciar el tratamiento con octreotida.
2. Deben realizarse ecografías periódicas de la vesícula biliar del paciente, de preferencia cada 6 meses, durante el tratamiento con Sandostatin.
3. Si existen cálculos antes de comenzar el tratamiento, deben sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con Sandostatin frente a los riesgos asociados a dichos cálculos. No hay indicios de que Sandostatin perjudique la evolución o el pronóstico de los cálculos biliares ya existentes.
4. Tratamiento de los pacientes con colelitiasis asociada a Sandostatin.

a) Colelitiasis asintomática

Cabe la posibilidad de continuar con el tratamiento con Sandostatin o no, ello dependerá de una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, no es necesario tomar medidas, salvo continuar con la vigilancia, con mayor asiduidad si se estima necesario.

b) Colelitiasis sintomática

El tratamiento con Sandostatin se interrumpirá o proseguirá según una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, la colelitiasis debe tratarse como cualquier colelitiasis sintomática. El tratamiento médico puede consistir en una biterapia con ácidos biliares (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico [CDCA] junto con ácido ursodesoxicólico [UDCA]) o una monoterapia con UDCA, y supervisión ecográfica hasta que 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.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Octubre de 2020

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza